Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 B

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 20
Abkürzungsverzeichnis ... 23
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 28
4.2 Methodik ... 65
4.2.1 Fragestellung ... 65
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 67
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 74
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 74
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 74
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 76
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 77
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 77
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 80
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 80
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 81
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 81
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte ... 81
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik ... 88
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 90
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 92
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 93
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 95
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 97
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 97
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 117
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 120
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 121
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 122
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 133
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 134
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 134
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT ... 136
4.3.1.3.1.2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT ... 140

4.3.1.3.1.3 Veränderung der Sehschärfe – RCT ... 145
4.3.1.3.1.4 Hypoglykämien – RCT ... 149
4.3.1.3.1.5 Veränderung des Körpergewichts – RCT ... 153
4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 157
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 167
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 169
4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT ... 170
4.3.1.3.2.2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT ... 172
4.3.1.3.2.3 Veränderung der Sehschärfe – RCT ... 173
4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien – RCT ... 180
4.3.1.3.2.5 Veränderung des Körpergewichts – RCT ... 186
4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 189
4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 196
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 199
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 208
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 208
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 208
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 208
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 209
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 209
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 211
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 211
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 211
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 212
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 212
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 212
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 213
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 214
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 214
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 215
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen ... 257
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen ... 264
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen ... 267
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 273
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen – weitere Untersuchungen ... 274
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene– weitere Untersuchungen ... 344
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 358
4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen ... 359
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 385

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 389
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 400
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 400
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 402
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 408
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 409
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 409
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 409
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 409
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 411
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 412
4.7 Referenzliste 448
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 468
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 481
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 486
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 648
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 1287
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 1950

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Studien für den direkten Vergleich mit der zVT 30
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin 31
Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCTs für die Meta-Analyse mit IPD zum Endpunkt Diabetische Retinopathien 32
Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCTs zum Endpunkt Diabetische Retinopathien in Ergänzung zur Meta-Analyse mit IPD 33
Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin zu Diabetische Retinopathien 33
Tabelle 4-6: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt) 36
Tabelle 4-7: Hypoglykämien (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art) gehen in der TECOS-Studie auf Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin zurück. 46
Tabelle 4-8: Erfassung von diabetischen Retinopathien in der TECOS-Studie und in der Studie HARMONY 3 50
Tabelle 4-9: Nicht-interventionelle Studien zum Endpunkt Retinopathien: Sitagliptin bzw. DPP-4-Hemmer vs. Sulfonylharnstoffe bzw. Nicht-DPP-4-Hemmer. 53
Tabelle 4-10: Insgesamt 46 der insgesamt 49 Fälle von „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) waren nach deutschem Recht Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ oder Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“. Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo bestehen nicht. 55
Tabelle 4-11: Ergebnisse von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Ergebnisse gelb unterlegt) 60
Tabelle 4-12: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin 61
Tabelle 4-13: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Studien für den direkten Vergleich mit der zVT 68
Tabelle 4-14: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin 70
Tabelle 4-15: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCTs für die Meta-Analyse mit IPD zum Endpunkt Diabetische Retinopathien 71
Tabelle 4-16: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCTs zum Endpunkt Diabetische Retinopathien in Ergänzung zur Meta-Analyse mit IPD 72
Tabelle 4-17: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin zu Diabetische Retinopathien 72

Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-25: HbA1c-Senkung, Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin 132
Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität 136
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (ohne Suizid in der Nachbeobachtungszeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse 140
Tabelle 4-33: A priori spezifizierte Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems zur Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse 140
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung der Sehschärfe 145
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Sehschärfe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert 147
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis 147

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien 149
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Patienten mit einem Ereignis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Tage mit Ereignis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts 153
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse 157
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-51: Ausmaß und Schwere der Diabetische Retinopathien in der Studie HARMONY 3 161
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC (Inzidenz ≥ 5% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in P024 (104 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC (Inzidenz ≥ 5% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in P803 (30 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Inzidenz ≥ 5 % in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in HARMONY 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC (Inzidenz ≥ 1% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in P024 (104 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Inzidenz ≥ 1% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in HARMONY 3aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 167
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-60: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie P024, P803 und HARMONY 3 169
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter 170
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht 171
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region für P024 und P803 171
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie für HARMONY 3 171
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verbesserung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Alter 173
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verschlechterung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Alter 174
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verbesserung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Geschlecht 175
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verschlechterung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Geschlecht 177
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verbesserung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Ethnie 178
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verschlechterung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Ethnie 179
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) nach Alter . 180
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) nach Geschlecht 181
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) nach Region für P024 und P803 181
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) nach Ethnie für HARMONY 3 182
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤°2,8°mmol/l) nach Alter 183

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤°2,8°mmol/l) nach Geschlecht 183
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤°2,8°mmol/l) nach Region für P024 und P803 184
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤°2,8°mmol/l) nach Ethnie für HARMONY 3 185
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter 185
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht 186
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region 186
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter 189
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht 190
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region für P024 und P803 190
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie 191
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter 191
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht 192
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region für P024 und P803 193
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie für HARMONY 3 193
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter 194
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht 195
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region für P024 und P803 195

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie für HARMONY 3 196

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-97: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt) 200

Tabelle 4-98: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt) 201

Tabelle 4-99: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt) 202

Tabelle 4-100: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt) 203

Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 209

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 209

Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 209

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 210

Tabelle 4-105: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 210

Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 212

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 212

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 213

Tabelle 4-109: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Monotherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Tabelle 4-110: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 230

Tabelle 4-111: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Tabelle 4-112: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers Zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240

Tabelle 4-113: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Zweifachtherapie in Kombination mit einem PPARγ-Agonisten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244

Tabelle 4-114: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Dreifachtherapie in Kombination mit einem PPARγ-Agonisten und Metformin – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 247

Tabelle 4-115: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Zweifachtherapie in Kombination mit Ertugliflozin – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 248

Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Zweifachtherapie in Kombination mit Arcabose – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 250

Tabelle 4-117: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Meta-Analyse mit IPD herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Tabelle 4-118: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 255

Tabelle 4-119: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 257

Tabelle 4-120: Sekundärpublikationen zu TECOS..... 259

Tabelle 4-121: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeittstudien mit Sitagliptin (TECOS)..... 264

Tabelle 4-122: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen..... 265

Tabelle 4-123: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 266

Tabelle 4-124: Studienpool der randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin 267

Tabelle 4-125: Studienpool – Meta-Analyse mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien..... 268

Tabelle 4-126: Studienpool – Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen..... 269

Tabelle 4-127: Studienpool – RCTs mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 272

Tabelle 4-128: Studienpool – Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin – weitere Untersuchungen 272

Tabelle 4-129: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (TECOS) – weitere Untersuchungen..... 275

Tabelle 4-130: Charakterisierung der Interventionen (TECOS) – weitere Untersuchungen . 277
Tabelle 4-131: Charakterisierung der Studienpopulationen (TECOS) – weitere Untersuchungen ... 277
Tabelle 4-132: Charakterisierung der Studienpopulationen (TECOS) für Westeuropa – weitere Untersuchungen ... 279
Tabelle 4-133: Ergebnisse für die antidiabetische Therapie zu Baseline in TECOS – weitere Untersuchungen ... 283
Tabelle 4-134: Ergebnisse für die antidiabetische Therapie zu Baseline in TECOS (Westeuropa) – weitere Untersuchungen ... 284
Tabelle 4-135: Antidiabetische Therapie mit Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin über den Studienverlauf in TECOS – weitere Untersuchungen ... 285
Tabelle 4-136: Ergebnisse für die Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu Baseline – weitere Untersuchungen ... 285
Tabelle 4-137: Ergebnisse für die Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu Baseline (Westeuropa) – weitere Untersuchungen ... 286
Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c in TECOS (gesamt) – weitere Untersuchungen ... 286
Tabelle 4-139: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c in TECOS (Westeuropa) – weitere Untersuchungen ... 287
Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Veränderung des Systolischen Blutdrucks in TECOS (gesamt) – weitere Untersuchungen ... 288
Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Veränderung des Systolischen Blutdrucks in TECOS (Westeuropa) – weitere Untersuchungen ... 289
Tabelle 4-142: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen ... 290
Tabelle 4-143: Charakterisierung weiterer nicht von MSD durchgeführten oder gesponserten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien ... 305
Tabelle 4-144: Charakterisierung der Interventionen für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen ... 307
Tabelle 4-145: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien ... 309
Tabelle 4-146: Charakterisierung der Studienpopulation für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen ... 309
Tabelle 4-147: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Merkmale) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien .. 325
Tabelle 4-148: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbeschreibende und weitere Merkmale) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien ... 326

Tabelle 4-149: Charakterisierung der eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 329
Tabelle 4-150: Charakterisierung der Interventionen der nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 335
Tabelle 4-151: Charakterisierung der Studienpopulationen der nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 336
Tabelle 4-152: Charakterisierung der Studienpopulationen der nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 339
Tabelle 4-153: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 344
Tabelle 4-154: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für die Meta-Analyse mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 345
Tabelle 4-155: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für die Meta-Analyse mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 346
Tabelle 4-156: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 347
Tabelle 4-157: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 358
Tabelle 4-158: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 358
Tabelle 4-159: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien – weitere Untersuchungen 360
Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen. 361
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen 362
Tabelle 4-162: Hypoglykämien (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art) gehen in der TECOS-Studie auf Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin zurück. 363
Tabelle 4-163: Operationalisierung Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen . 364
Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 367
Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien (TECOS) – weitere Untersuchungen 370
Tabelle 4-166: Erfassung von Diabetischen Retinopathien in der TECOS-Studie und in der Studie HARMONY 3 371

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – Meta-Analyse mit IPD der 39 RCTs mit Sitagliptin (Relative Inzidenzrate) – weitere Untersuchungen 373
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – Meta-Analyse mit IPD der 39 RCTs mit Sitagliptin (Relatives Risiko) – weitere Untersuchungen 373
Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen 375
Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin 376
Tabelle 4-171: Operationalisierung der Erblindung – weitere Untersuchungen 379
Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erblindung – weitere Untersuchungen 379
Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Erblindung – weitere Untersuchungen 380
Tabelle 4-174: Landesspezifische Legaldefinition einer Erblindung in der Studie TECOS – weitere Untersuchungen 381
Tabelle 4-175: Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – weitere Untersuchungen 383
Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – weitere Untersuchungen 384
Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – weitere Untersuchungen 384
Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen 385
Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen 386
Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diabetesbedingte Erblindung – weitere Untersuchungen 387
Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – weitere Untersuchungen 387
Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – nach Ausgangs-HbA1c-Wert – weitere Untersuchungen 388
Tabelle 4-183: Ergebnisse von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt) 403
Tabelle 4-184: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin 404
Tabelle 4-185: Belege für die „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM- NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien mit einer bestätigenden Blutzuckermessung) bzw. die „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: schwere Hypoglykämien, welche medizinische Fremdhilfe erfordern) (neue Ergebnisse gelb unterlegt) 407
Tabelle 4-186: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 408

Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P024 1287
Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P803 1298
Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY 3 1312
Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TECOS 1322
Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010 1334
Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-10 1344
Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-20 1352
Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P014 1359
Tabelle 4-195 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P014-10 1372
Tabelle 4-196 (Anhang): Halbe Breite des 95 %-Konfidenzintervalls der Wirksamkeitsendpunkte 1375
Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie P014-20 1383
Tabelle 4-198 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P019 1396
Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P020 1408
Tabelle 4-200 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P021 1419
Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P023 1428
Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P024 1436
Tabelle 4-203 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P035 1447
Tabelle 4-204 (Anhang): Berechnung der statistischen Power 1455
Tabelle 4-205 (Anhang): Liste der Endpunkten der glykämischen Wirksamkeit und Studienpopulationen 1459
Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P036 1465
Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P036-10 1474
Tabelle 4-208 (Anhang): Erwartete halbe Breiten der Konfidenzintervalle zwischen zwei Behandlungsgruppen 1480
Tabelle 4-209 (Anhang): Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte. 1483
Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P040 1491
Tabelle 4-211 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P047 1497
Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P049 1504
Tabelle 4-213 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1506
Tabelle 4-214 (Anhang): Empfohlene Ablaufplan für die Aufdosierung von Metformin/Metformin-Placebo 1507
Tabelle 4-215 (Anhang): Berechnung der statistischen Power 1510
Tabelle 4-216 (Anhang): Nachweisbare Unterschiede für den Vergleich der GI-Inzidenz. 1510
Tabelle 4-217 (Anhang): Empfohlener Ablaufplan für die Aufdosierung von Metformin/Metformin-Placebo 1512
Tabelle 4-218 (Anhang): Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte 1514

Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P051 1519
Tabelle 4-220 (Anhang): Berechnung der statistischen Power 1525
Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P052 1533
Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P053 1549
Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P061 1563
Tabelle 4-224 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1567
Tabelle 4-225 (Anhang): Berechnung der statistischen Power 1572
Tabelle 4-226 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P064 1579
Tabelle 4-227 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P066 1596
Tabelle 4-228 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1598
Tabelle 4-229 (Anhang): Aufdosierungszeitplan während der doppelt verblindeten Studienphase 1600
Tabelle 4-230 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P068 1609
Tabelle 4-231 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1612
Tabelle 4-232 (Anhang): Aufdosierungszeitplan für die doppelblinde Behandlungsphase 1615
Tabelle 4-233 (Anhang): Berechnung der statistischen Power 1617
Tabelle 4-234 (Anhang): Berechnung der statistischen Power 1617
Tabelle 4-235 (Anhang): Aufdosierungszeitplan während der doppelt verblindeten Studienphase 1619
Tabelle 4-236 (Anhang): Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte, Studienpopulationen und Zeitpunkte 1622
Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P074 1627
Tabelle 4-238 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1630
Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P079 1644
Tabelle 4-240 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1646
Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P102 1660
Tabelle 4-242 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1664
Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P121 1676
Tabelle 4-244 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1680
Tabelle 4-245 (Anhang): Berechnung der statistischen Power 1684
Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P128 1691
Tabelle 4-247 (Anhang): Ausschlusswerte für Laborparameter 1694
Tabelle 4-248 (Anhang): Ausschlusswerte für Laborparameter 1695
Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P130 1706
Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P211 1715
Tabelle 4-251 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1719

Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P229 1728
Tabelle 4-253 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1730
Tabelle 4-254 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P251 1741
Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P253 1751
Tabelle 4-256 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1756
Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P254 1768
Tabelle 4-258 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1773
Tabelle 4-259: Wirksamkeitsendpunkte 1781
Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P260 1786
Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P266 1797
Tabelle 4-262 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1802
Tabelle 4-263 (Anhang): Tablettenzahl für die Studie 1805
Tabelle 4-264 (Anhang): Statistische Methoden und Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen 1808
Tabelle 4-265 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P403 1812
Tabelle 4-266 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1815
Tabelle 4-267 (Anhang): Berechnungen der statistischen Power 1818
Tabelle 4-268 (Anhang): Analysemethoden, Populationen und Ansätze für fehlende Daten für Wirksamkeitsvariablen 1821
Tabelle 4-269 (Anhang): Analysestrategie für alle Sicherheitsendpunkte 1823
Tabelle 4-270 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P801 1828
Tabelle 4-271 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1831
Tabelle 4-272 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1833
Tabelle 4-273 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P803 1842
Tabelle 4-274 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P838 1852
Tabelle 4-275 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1859
Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8835 P005 1873
Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8835 P016 1885
Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8835 P017 1902
Tabelle 4-279 (Anhang): Ausschließende Laborwerte 1908
Tabelle 4-280 (Anhang): Prüfinterventionen 1911
Tabelle 4-281 (Anhang): Analysestrategie für alle Wirksamkeitsendpunkte 1918
Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT00700817 1924
Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Studie Kim 2018 1931
Tabelle 4-284 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Studie Wang 2017 1936
Tabelle 4-285 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Studie Yang 2017 1938

Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie Chung 2016 1941
Tabelle 4-287 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie NCT01289990 1946
Tabelle 4-288 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P024 1951
Tabelle 4-289 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P803 1960
Tabelle 4-290 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY 3 1969
Tabelle 4-291 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TECOS 1977
Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P010 1987
Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P014 1991
Tabelle 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P019 1994
Tabelle 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P020 1998
Tabelle 4-296 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P021 2002
Tabelle 4-297 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P023 2006
Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P035 2010
Tabelle 4-299 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P036 2013
Tabelle 4-300 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P040 2017
Tabelle 4-301 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P047 2021
Tabelle 4-302 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P049 2024
Tabelle 4-303 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P051 2027
Tabelle 4-304 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P052 2030
Tabelle 4-305 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P053 2033
Tabelle 4-306 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P061 2037

Tabelle 4-307 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P064 ... 2040
Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P066 ... 2044
Tabelle 4-309 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P068 ... 2047
Tabelle 4-310 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P074 ... 2050
Tabelle 4-311 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P079 ... 2054
Tabelle 4-312 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P102 ... 2057
Tabelle 4-313 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P121 ... 2060
Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P128 ... 2064
Tabelle 4-315 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P130 ... 2067
Tabelle 4-316 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P211 ... 2070
Tabelle 4-317 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P229 ... 2073
Tabelle 4-318 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P251 ... 2076
Tabelle 4-319 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P253 ... 2079
Tabelle 4-320 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P254 ... 2082
Tabelle 4-321 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P260 ... 2085
Tabelle 4-322 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P266 ... 2088
Tabelle 4-323 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P403 ... 2091
Tabelle 4-324 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P801 ... 2095
Tabelle 4-325 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P803 ... 2099
Tabelle 4-326 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P838 ... 2102

Tabelle 4-327 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8835-P005 2105
Tabelle 4-328 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8835 P016 2108
Tabelle 4-329 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8835 P017 2111
Tabelle 4-330 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCT00700817 2114
Tabelle 4-331 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY 3 2118
Tabelle 4-332 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chung 2016 2123
Tabelle 4-333 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kim 2018 2126
Tabelle 4-334 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wang 2017 2129
Tabelle 4-335 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Yang 2017 2132

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Randomisierte Evidenz Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin, wenn Metformin alleine nicht ausreicht: Das 95 % Konfidenzintervall aus der Studie HARMONY 3 schließt einen Effekt in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers aus.... 51

Abbildung 4-2: Kumulative Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin nach Publikationsjahr 62

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P024 und P803 für den Endpunkt Gesamtmortalität (Kumulative Inzidenzkurven) 139

Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P024 und P803 für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (Kumulative Inzidenzkurven)..... 144

Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin (TECOS).. 258

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien 261

Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 263

Abbildung 4-9: Diabetische Retinopathien. Randomisierte Evidenz im Vergleich zur zVT Sulfonylharnstoff + Metformin. Meta-Analyse mit festen Effekten (Peto Odds Ratio) – weitere Untersuchungen 370

Abbildung 4-10: Diabetische Retinopathien. Randomisierte Evidenz im Vergleich zur zVT Sulfonylharnstoff + Metformin. Meta-Analyse mit festen Effekten (Relatives Risiko) – weitere Untersuchungen 371

Abbildung 4-11: Randomisierte Evidenz Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin, wenn Metformin alleine nicht ausreicht. 372

Abbildung 4-12: Kumulative Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin nach Publikationsjahr. 405

Abbildung 4-13: Flow-Chart zur Studie P024 1298

Abbildung 4-14: Flow-Chart zur Studie P803 1311

Abbildung 4-15: Flow-Chart zur Studie HARMONY 3 1321

Abbildung 4-16: Flow-Chart zur Studie TECOS 1332

Abbildung 4-17: Flow-Chart zur Studie P010 1343

Abbildung 4-18: Patientenfluss Woche 0 bis 52 Studie P010-10 1351

Abbildung 4-19: Patientenfluss Woche 0 bis 104 Studie P010-20 1358

Abbildung 4-20: Flow-Chart zur Studie P014 1371

Abbildung 4-21: Flow-Chart zur Studie P014-10 1382
Abbildung 4-22: Flow-Chart zur Studie P014-20 1395
Abbildung 4-23: Flow-Chart zur Studie P019 1407
Abbildung 4-24: Flow-Chart zur Studie P020 1418
Abbildung 4-25: Flow-Chart zur Studie P021 1427
Abbildung 4-26: Flow-Chart zur Studie P023 1435
Abbildung 4-27: Flow-Chart zur Studie P024 1446
Abbildung 4-28: Flow-Chart zur Studie P035 (Phase A) 1463
Abbildung 4-29: Flow-Chart zur Studie P035 (Phase B) 1464
Abbildung 4-30: Flow-Chart zur Studie P036 1473
Abbildung 4-31: Beschreibung des 104-wöchigen Studiendesigns 1476
Abbildung 4-32: Flow-Chart zur Studie P036-10 1490
Abbildung 4-33: Flow-Chart zur Studie P040 1496
Abbildung 4-34: Flow-Chart zur Studie P047 1503
Abbildung 4-35: Flow-Chart zur Studie P049 1518
Abbildung 4-36: Flow-Chart zur Studie P051 1532
Abbildung 4-37: Flow-Chart zur Studie P052 1548
Abbildung 4-38: Flow-Chart zur Studie P053 1562
Abbildung 4-39: Flow-Chart zur Studie P061 1578
Abbildung 4-40: Flow-Chart zur Studie P064 1595
Abbildung 4-41: Flow-Chart zur Studie P066 1608
Abbildung 4-42: Flow-Chart zur Studie P068 1626
Abbildung 4-43: Flow-Chart zur Studie P074 1643
Abbildung 4-44: Flow-Chart zur Studie P079 1659
Abbildung 4-45: Flow-Chart zur Studie P102 1675
Abbildung 4-46: Flow-Chart zur Studie P121 1690
Abbildung 4-47: Flow-Chart zur Studie P128 1705
Abbildung 4-48: Flow-Chart zur Studie P130 1714
Abbildung 4-49: Flow-Chart zur Studie P211 1727
Abbildung 4-50: Flow-Chart zur Studie P229 1740
Abbildung 4-51: Flow-Chart zur Studie P251 1750
Abbildung 4-52: Flow-Chart zur Studie P253 1767
Abbildung 4-53: Flow-Chart zur Studie P254 1785
Abbildung 4-54: Flow-Chart zur Studie P260 1796
Abbildung 4-55: Flow-Chart zur Studie P266 1811
Abbildung 4-56: Flow-Chart zur Studie P403 1827

Abbildung 4-57: Flow-Chart zur Studie P801 1841
Abbildung 4-58: Flow-Chart zur Studie P803 1851
Abbildung 4-59: Flow-Chart zur Studie P838 1872
Abbildung 4-60: Flow-Chart zur Studie Mk-8835 P005 1884
Abbildung 4-61: Studiendesign der Studie MK-8835 P016 1887
Abbildung 4-62: Flow-Chart zur Studie MK-8835 P016..... 1901
Abbildung 4-63: Studiendesign der Studie MK-8835 P017 1904
Abbildung 4-64: Flow-Chart zur Studie MK-8835 P017..... 1923
Abbildung 4-65: Patientenfluss für die Studie NCT00700817 (Behandlungsperiode 1, Woche 0-26). 1930
Abbildung 4-66: Patientenfluss für die Studie Kim 2018 1935
Abbildung 4-67: Patientenfluss für die Studie Yang 2017 1940
Abbildung 4-68: Patientenfluss für die Studie Chung 2016 1945
Abbildung 4-69: Patientenfluss für die Studie NCT01289990 1949

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AN	Allokationsnummer
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
APaT	All Patients as Treated
APT	All Patients Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1	Angiotensin II-Rezeptor (Subtyp 1)
AUC	Area Under the Curve
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
CEC	Clinical Endpoint Committee
CHF	Congestive Heart Failure (koronare Herzkrankheit)
CMH	Cochrane-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Clinical Study Report
CVD	Herz-Kreislauferkrankung
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

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

Abkürzung	Bedeutung
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
OC	Observed Case
OR	Odds Ratio
PAC	Pancreatitis Adjudication Committee
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
POR	Peto Odds Ratio
PPARγ	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma
PT	Preferred Term
QD	Quaque Die (einmal täglich)
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
QW	Einmal wöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
REML	Restricted Maximum Likelihood Estimation
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter-2
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOP	Standard Operating Procedures
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TECOS	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
TG	Triglyzeridwert
TID	Ter In Die (dreimal täglich)

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UE	Unerwünschte Ereignisse
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier kommt MSD Sharp & Dohme GmbH der Aufforderung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach, ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Sitagliptin aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses nach § 35a SGB V für Sitagliptin einzureichen. Die Evidenz lässt sich unterteilen in randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (Dossierabschnitt 4.3.1) und Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen (Dossierabschnitt 4.3.2.3).

Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ziel ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit von Sitagliptin in der Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin, welche vom G-BA neben einer Therapie mit Empagliflozin[1] in Kombination mit Metformin oder einer Therapie mit Liraglutid[1] in Kombination mit Metformin als zVT bestimmt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 B) [1]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 und der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 29. Januar 2018 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt.

Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen

Im vorliegenden Dossier werden die drei Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ addressiert. Von der Geschäftsstelle wurden im Beratungsgespräch keine expliziten Vorgaben für die Beantwortung der Befristungauflagen gemacht.

[1] 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 kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016;375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Datenquellen

Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff + Metformin basiert auf den Ergebnissen von drei aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien der Evidenzstufe 1b (P024, P803, HARMONY 3). Insgesamt wurden in den drei bewertungsrelevanten Studien 2.837 erwachsene Patienten mit T2DM und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer Metformin-Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 104 Wochen, in der Studie P803 30 Wochen und in der Studie HARMONY 3 164 Wochen. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde als hoch eingestuft.

MSD konnte nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GlaxoSmithKline (GSK)-Studie HARMONY 3 über die Homepage https://www.clinicalstudydatarequest.com/ erwirken und neue Daten zu den Endpunkten „Symptomatische Hypoglykämien“, „Retinopathien“ und „Veränderungen der Sehschärfe“ für das vorliegende Dossier durchführen.

Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen

Es werden alle verfügbaren Daten aus der Studie TECOS zu den drei Befristungsauflagen vorgelegt. Da laut Beratung zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien auch Daten über die Studie TECOS hinaus diskutiert werden sollen, werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.6 „Unerwünschte Ereignisse – RCT“ die Einzelstudienergebnisse der drei randomisierten klinischen Studien (RCT) mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin und im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 „Diabetische Retinopathien – Weitere Untersuchungen“ folgende neue Daten dargestellt:

- Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin
- Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin
- Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Suche nach Studien für den direkten Vergleich mit der zVT

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Studien für den direkten Vergleich mit der zVT

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin 100 mg/Tag in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung [2]	Nicht E2
E3 Vergleichsinterven-tion	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid[a]) in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Gesamtmortalität • Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse • Hypoglykämien • Veränderung des Körpergewichts • Unerwünschte Ereignisse • Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen [3]	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7

a: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 und der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 29. Januar 2018 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt [1, 4].
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin als Hinzugabe zu einer bestehenden stabilen antidiabetischen Standardversorgung (Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazon oder Insulin)	Nicht E2
E3 Vergleichsinterven-tion	Keine Einschränkung	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Primärer Endpunkt ist ein kardiovaskuläres Outcome, z. B. • Kardiovaskuläre Mortalität • nicht tödlicher Myokardinfarkt • nicht tödlicher Schlaganfall o. ä. patientenrelevanter Endpunkt	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 18 Monate [3, 5, 6]	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Suche nach weiteren Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCTs für die Meta-Analyse mit IPD zum Endpunkt Diabetische Retinopathien

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin 100 mg/Tag als Monopräparat oder in Kombination mit anderen antihyperglykämischen Medikamenten	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Studienarme ohne Sitagliptin	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Diabetische Retinopathie	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 12 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
E8 Datenzugang	Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten	Nicht E8
E9 Land	Alle Länder mit Ausnahme Japan	Nicht E9
IPD: Individuelle Patientendaten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCTs zum Endpunkt Diabetische Retinopathien in Ergänzung zur Meta-Analyse mit IPD

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin 100 mg/Tag als Monopräparat oder in Kombination mit anderen antihyperglykämischen Medikamenten	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Studienarme ohne Sitagliptin	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Diabetische Retinopathie	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 12 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
E8 Datenzugang	KEIN Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten	Nicht E8
E9 Land	Alle Länder mit Ausnahme Japan	Nicht E9
IPD: Individuelle Patientendaten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin zu Diabetische Retinopathien

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin 100 mg/Tag als Monopräparat oder in Kombination mit anderen antihyperglykämischen Medikamenten	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Studienarme ohne Sitagliptin	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Diabetische Retinopathie	Nicht E4
E5 Studientyp	Nicht randomisierte vergleichende Studien	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 12 Woche	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
E8 Land	Alle Länder mit Ausnahme Japan	Nicht E8
T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

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

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

Für die Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen werden die relevanten randomisierten, kontrollierten Studien ebenfalls mit Hilfe des CONSORT-Statements überprüft und im Anhang 4-E dargestellt. Nicht randomisierte vergleichende Studien werden mit Hilfe des TREND-Statements überprüft und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle dienen öffentlich zugängliche Dokumente (Ergebnisberichte aus Studienregistern, Abstracts, Vollpublikationen). Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte randomisierter Studien werden endpunktübergreifend für die gesamte eingeschlossene Studie und endpunktspezifisch bewertet. Verzerrungsaspekte nicht randomisierter Studien werden endpunktübergreifend für die gesamte eingeschlossene Studie bewertet. Alle Ergebnisse werden einzelstudienbezogen dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie

Dank Datenzugangs werden erstmals patientenindividuelle Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu den Endpunkten symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl, Retinopathien und Veränderungen der Sehschärfe vorgelegt.

Es liegen somit insgesamt drei Studien mit teils hoch gleichgerichteten, teils neuen Belegen zur Ableitung des Zusatznutzens vor.

Die Studien sind im Einzelnen:

- Die Zulassungsstudie P024 (n = 1172 Patienten, zwei Jahre, vs. Glipizid).
- Die randomisierte Versorgungsstudie P803 (n = 1034 Patienten, 30 Wochen, vs. Glimepirid). Diese Studie wurde von MSD nach Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie P024 explizit für den deutschen GKV-Versorgungskontext entwickelt und gegenüber dem in Deutschland am häufigsten eingesetzten Sulfonylharnstoff

Glimepirid nach der in Deutschland gültigen Fachinformation durchgeführt (mittlere Glimepirid-Dosis 2,0 mg/d; nur acht Prozent der Patienten > 4 mg/d).

- Die von GSK durchgeführte Studie HARMONY 3 (n = 609 Patienten, drei Jahre, vs. Glimepirid).

Jede der drei Studien kann nach Einschätzung des IQWiG sowie des G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin herangezogen werden.

Da weniger als fünf Studien vorliegen, werden die Ergebnisse nicht meta-analysiert (IQWIG-Methoden 5.0). Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-6 entnommen werden.

Tabelle 4-6: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Gesamtmortalität	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77]	0,019
	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]	0,516
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49]	0,212
Morbidität		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P024 (104 Wochen)	588	0 (0,0)	584	6 (1,0)	0,13 [0,03; 0,66]	0,014
	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,17]	0,212
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-
Morbidität		**N[e]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[e]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[f]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	12 (4,5)	268	8 (3,0)	1,51 [0,63; 3,62]	0,530
Beste Sehschärfe[g]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	17 (6,4)	268	12 (4,5)	1,42 [0,69, 2,92]	0,530
Beste Verbesserung[h]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	29 (10,9)	268	23 (8,6)	1,27 [0,75; 2,13]	0,530
Rechtes Auge[i]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	17 (6,4)	268	17 (6,3)	1,00 [0,52; 1,92]	1,000
Linkes Auge[j]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	24 (9,0)	268	14 (5,2)	1,72 [0,91; 3,25]	0,096
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[f]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	19 (7,1)	268	13 (4,9)	1,47 [0,74; 2,91]	0,288
Beste Sehschärfe[g]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	25 (9,4)	268	19 (7,1)	1,32 [0,75, 2,34]	0,530
Beste Verbesserung[h]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	40 (15,0)	268	40 (14,9)	1,00 [0,67; 1,50]	1,000
Rechtes Auge[i]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	28 (10,5)	268	26 (9,7)	1,08 [0,65; 1,79]	0,828
Linkes Auge[j]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	31 (11,6)	268	27 (10,1)	1,15 [0,71; 1,88]	0,683

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Morbidität		**N[e]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[e]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[f]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	10 (3,7)	268	18 (6,7)	0,56 [0,26, 1,19]	0,128
Beste Sehschärfe[g]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	16 (6,0)	268	24 (9,0)	0,67 [0,36; 1,23]	0,247
Beste Verbesserung[h]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	39 (14,6)	268	45 (16,8)	0,87 [0,59, 1,29]	0,533
Rechtes Auge[i]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	28 (10,5)	268	32 (11,9)	0,88 [0,54; 1,42]	0,683
Linkes Auge[j]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	21 (7,9)	268	31 (11,6)	0,68 [0,40; 1,15]	0,153
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[f]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	5 (1,9)	268	12 (4,5)	0,42 [0,15, 1,17]	0,096
Beste Sehschärfe[g]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	10 (3,7)	268	15 (5,6)	0,67 [0,31; 1,46]	0,318
Beste Verbesserung[h]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	26 (9,7)	268	33 (12,3)	0,79 [0,49, 1,28]	0,530
Rechtes Auge[i]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	15 (5,6)	268	24 (9,0)	0,63 [0,34; 1,17]	0,143
Linkes Auge[j]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	16 (6,0)	268	21 (7,8)	0,76 [0,41; 1,43]	0,530
Hypoglykämien		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P024 (104 Wochen)	588	18 (3,1)	584	166 (28,4)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,001
	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	80 (15,4)	0,20 [0,12; 0,34]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	5 (1,7)	307	61 (19,9)	0,08 [0,03; 0,20]	<0,001
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P024 (104 Wochen)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]	<0,001
	P803 (30 Wochen)	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	23 (7,5)	0,13 [0,06; 0,29]	<0,001
Schwere Hypoglykämien[k]	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]	0,011
	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]	0,530
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Veränderung des Körpergewichts		**N[l]**	**Mittlere Änderung vs. Studien-beginn (SE)[m]**	**N[l]**	**Mittlere Änderung vs. Studien-beginn (SE)[m]**	**Mittelwertdifferen[m] [95 %-KI]**	**p-Wert[m]**
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P024 (104 Wochen)	253	-1,6 (0,3)	261	0,7 (0,3)	-2,3 [-3,0; -1,6]	<0,001
	P803 (30 Wochen)	465	-0,8 (0,2)	461	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,3; -1,6]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	89	-2,1 (4,1)	102	1,2 (0,5)	-3,2 [-11,3; 4,9]	0,406
Unerwünschte Ereignisse		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P024 (104 Wochen)	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	0,94 [0,88; 0,99]	0,024
	P803 (30 Wochen)	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	0,84 [0,75; 0,95]	0,004
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	0,98 [0,91; 1,05]	0,541
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P024 (104 Wochen)	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]	0,530
	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12]	0,530
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42]	0,712
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	P024 (104 Wochen)	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35]	0,530
	P803 (30 Wochen)	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05]	0,020
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57]	0,533
Diabetische Retinopathien	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,499
	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,3)	0,13 [0,00; 6,77]	0,498
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	7 (2,3)	307	14 (4,6)	0,51 [0,21; 1,24]	0,134
Pankreatitis	P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	0 (0,0)	7,35 [0,46; 117,67]	0,212
	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,371
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515
Nierenfunktionsstörung	P024 (104 Wochen)	558	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]	<0,999
	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	0 (0,0)	-	-
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515

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

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methodex: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated (Safety Population).
e: Für beide Augen eines Patienten mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein; fehlende Werte mittels des LOCF Verfahrens ergänzt.
f: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge
g: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe
h: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der gößten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe
i: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge
j: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge
k: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
l: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (P024 und P803: all-patients-as-treated; Complete-Case-Analysen; HARMONY 3: intention-to-treat; fehlende Werte mittels LOCF Verfahren ergänzt (Woche 104); Observed-Case-Population (Woche 156)).
m: ANCOVA Modell adjustiert für Behandlung, vorherige antidiabetische Therapie (nur P024); Region (nur P803 und HARMONY 3), Gewicht zu Studienbeginn, vorangegangene Myokardinfarkte (nur HARMONY 3) und Alterskategorie (nur HARMONY 3).
n: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set; Fehlende Daten wurden mittels LOCF Verfahren ergänzt)
o: ANCOVA-Modell mit Kovariablen Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert.
ANCOVA: Analysis of Covariance; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtmortalität

In der Studie P024 traten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Todesfälle auf (1 vs. 8 Todesfälle; Peto-OR = 0,21; 95 %-KI: [0,06; 0,77]; p = 0,019). Dies war unabhängig vom Effektmaß, und auch unabhängig davon, ob ein achter Todesfall unter Glipizid + Metformin (41 Tage nach Beendigung der Studie) berücksichtigt wurde oder nicht. Die Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über den gesamten Zeitraum auf (Tag 45, 357, 410, 530, 554, 658, 709 und 777) und waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs.

In der Studie P803 wurde innerhalb von 30 Wochen unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin ein Todesfall auftrat.

In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von drei Jahren insgesamt zwei Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und sechs Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin auf.

Die Punktschätzer aller drei Studien weisen in dieselbe Richtung.

In den Studien P803 und HARMONY 3 waren Männer und Frauen betroffen, in der Studie P024 nur Männer. Anders als in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 angemerkt ist eine Adjudizierung der Todesfälle durch ein unabhängiges Endpunktkomitee für die todesursachenübergreifende Gesamtsterblichkeit nicht erforderlich.

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE nach FDA)

In der Studie P024 hatten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA (0 vs. 6 Patienten; Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). Die insgesamt sechs Ereignisse unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über die gesamten zwei Jahre auf (Myokardinfarkte an den Tagen 22, 45, 161, 405 und 441, und plötzlicher Herztod an Tag 357). Zwei dieser sechs Ereignisse waren klinisch stille Infarkte mit permanenten EKG-Veränderungen, welche bei Patienten mit Diabetes aufgrund ihrer Grunderkrankung häufig und zum Teil besonders folgenreich sind, wenn aufgrund der verspäteten Diagnose irreversible ischämische Schäden am Herzen verbleiben. Reine Enzyminfarkte waren nicht dabei.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin zwei Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle) im Sinne der MACE-Definition der FDA hatten.

Die Punktschätzer beider Studien weisen in dieselbe Richtung.

Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

Veränderungen der Sehschärfe

In der Studie HARMONY 3 gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch mehr Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen > 1, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

Gleichzeitig gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch weniger Patienten mit einer patientenrelevanten Verschlechterung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen < 1, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

In den Studien P024 und P803 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert

Für jede der drei Studien ist eine hochsignifikante Vermeidung von symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin belegt:

Studie P024:	RR = 0,11; 95 %-KI: [0,07; 0,17]; $p = 10^{-32}$
Studie P803:	RR = 0,20; 95 %-KI: [0,12; 0,34]; $p = 10^{-11}$
Studie HARMONY 3:	RR = 0,08; 95 %-KI: [0,03; 0,20]; $p = 10^{-14}$

Dank Datenzugangs können erstmals patientenindividuelle Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl vorgelegt werden. Unter Sitagliptin + Metformin trat dieser Endpunkt bei keinem Patienten auf, unter Sulfonylharnstoff + Metformin bei insgesamt 23 Patienten.

Studie P024:	RR = 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,32]; $p = 10^{-08}$
Studie P803:	RR = 0,18; 95 %-KI: [0,09; 0,35]; $p = 10^{-06}$
Studie HARMONY 3:	RR = 0,13; 95 %-KI: [0,06; 0,29]; $p = 10^{-05}$

Die Effekte bezüglich des Endpunktes symptomatische Hypoglykämien sind in allen drei Studien hoch gleichgerichtet, so dass nunmehr mehr als nur ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien abgeleitet werden kann.

Die p-Werte sind so außergewöhnlich klein, und die Effekte so stark, dass sogar Belege für einen Zusatznutzen aus den jeweiligen Einzelstudien abgeleitet werden können.

Schwere Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erfordern oder als schwer eingestuft wurden

In der Studie P024 hatten im Laufe von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erforderten oder als schwer eingestuft

wurden (1 vs. 9 Patienten; Peto-OR = 0,20; 95 %-KI: [0,06; 0,69]; p = 0,011). Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich bei den neun Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin über die gesamten zwei Jahre (Tage 9+587+617, Tag 86, Tage 106+512, Tag 113, Tag 134, Tag 341, Tage 336+337+490, Tag 360, sowie Tag 706). Die Ereignisse waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs. Anders als in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 angemerkt setzt die Fachinformation von JANUVIA®/XELEVIA® keine Vorbehandlung mit der maximal tolerierten Metformin-Dosis voraus.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen unter Sitagliptin + Metformin ein Ereignis auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin drei Patienten derartige Ereignisse hatten. Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich unter Sulfonylharnstoff + Metformin auch hier über die gesamten 30 Wochen, und auch hier entwickelten Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin multiple schwere Ereignisse (Tage 6+9, Tag 38, sowie Tage 139+162+189).

In der Studie HARMONY 3 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Veränderung des Körpergewichts

In allen drei Studien zeigte sich ein Körpergewichtsvorteil von Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin. In den Studien P024 (-2,3 kg; 95 %-KI: [-3,0; -1,6]; p < 0,001) und P803 (-2,0 kg; 95 %-KI: [-2,3; -1,6]; p < 0,001) war dieser Vorteil statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigte sich in der Studie P024 (RR = 0,94; 95 %-KI [0,88; 0,99]; p = 0,024) wie auch in der Studie P803 (RR = 0,84; 95 %-KI [0,75; 0,95]; p = 0,004) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin. In der Studie HARMONY 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigte sich in keiner der drei Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

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

Für den Endpunkt Retinopathien zeigte sich in den Studien P024 und P803 jeweils ein (1) Ereignis. Dank Datenzugangs werden erstmals patientenindividuelle Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu Retinopathien vorgelegt. Es zeigte sich ein

numerischer Vorteil für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (7 vs. 14 Patienten; RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21-1,24], p = 0,134). In der Studie HARMONY 3 waren Retinopathien ein vorab definiertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse. Von den insgesamt 21 Ereignissen (bei 21 Patienten) wurden 17 als mild, drei als moderat und eines (unter Sulfonylharnstoff + Metformin) als schwer eingestuft. Ein weiteres Ereignis (ebenfalls unter Sulfonylharnstoff + Metformin) wurde als proliferative Retinopathie eingestuft. Kein Ereignis war schwerwiegend, führte zu einem Makulaödem, einem therapeutischen Eingriff (Laserkoagulation der Netzhaut oder Entfernung des Glaskörpers) oder zum Abbruch der Studie.

Für die Endpunkte Pankreatitiden bzw. Nierenfunktionsstörungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P803 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D. In den beiden anderen Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Zusammenfassung

Zusammengefasst ergeben sich für Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit, schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE nach FDA), symptomatischer Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (neue Ergebnisse aus der Studie HARMONY 3), sowie schwerer Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erfordern oder als schwer eingestuft wurden.

In patientenindividuellen Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu Retinopathien zeigte sich ein numerischer Vorteil für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (7 vs. 14 Patienten; RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21-1,24], p = 0,134). Gleichzeitig zeigten sich numerische Vorteile für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin sowohl in Bezug auf eine patientenrelevante Verbesserung als auch in Bezug auf eine patientenrelevante Verschlechterung der Sehschärfe, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen

Hypoglykämien

Nachfolgend werden die Tragenden Gründe des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 adressiert. Anschließend werden die Ereignisse in der TECOS-Studie eingeordnet.

Tragende Gründe

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch MSD]:

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte symptomatische, durch Blutzuckermessung bestätigte (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien umfassen."

- Die Studie TECOS war als kardiovaskuläre Langzeitstudie nicht darauf ausgelegt, solche Ereignisse zu erfassen, da das Hypoglykämierisiko auf Placeboniveau von Sitagliptin in Kombination mit Metformin zum Zeitpunkt der Planung der TECOS-Studie bereits durch die EMA bestätigt war [7].

- Erfasst wurden daher nur hypoglykämische Ereignisse, welche Fremdhilfe irgendeiner Art bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht. Dieser Endpunkt wird allerdings in der Nutzenbewertung nach AMNOG als nicht geeignet erachtet: *„Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden"*. Somit sind Auswertungen der Hypoglykämien der TECOS-Studie in einer nach AMNOG-Beschlusspraxis validen Operationalisierung nicht möglich.

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte schwere Hypoglykämien (z. B. Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränkt (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten) umfassen."

- Erfasst wurden in der Studie TECOS nur hypoglykämische Ereignisse, welche einer Fremdhilfe irgendeiner Art bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht. Diese Erfassung war rein binär (Ja/Nein).

- Ob diese Ereignisse einer medizinischen Fremdhilfe (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) bedurften, lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten, wurde nicht erfasst.

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte schwerwiegende Hypoglykämien umfassen."

- Die in der TECOS Studie erfassten Hypoglykämien waren nur dann als unerwünschtes Ereignis zu berichten, wenn die Therapie als Folge dieses Ereignisses beendet wurde, das Ereignis also zu einem Therapieabbruch führte. Dies war insgesamt selten (4 vs. 5 Ereignisse unter Sitagliptin vs. Placebo). Keines dieser unerwünschten Ereignisse mit Therapieabbruch war schwerwiegend.

Hypoglykämien in der TECOS-Studie (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art)

- Erfasst wurden nur Hypoglykämien mit Fremdhilfe irgendeiner Art, unabhängig davon, ob die Fremdhilfe tatsächlich erfolgte oder nicht. Dieser Endpunkt wird allerdings in der Nutzenbewertung nach AMNOG als nicht geeignet erachtet: *„Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden".*

- Somit sind Auswertungen der Hypoglykämien der TECOS-Studie in einer nach AMNOG-Beschlusspraxis validen Operationalisierung nicht möglich. Hinzu kommt, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes Hypoglykämien im Wesentlichen nur dort zu erwarten sind, wo Wirkstoffe mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko (im Wesentlichen die gewählte zVT Sulfonylharnstoff bzw. Insulin) eingesetzt werden. Aufgrund der Randomisierung waren allerdings Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin in der TECOS-Studie initial in beiden Armen gleichverteilt. Eine Therapieeskalation mit Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin erfolgte in beiden Armen. Insgesamt allerdings blieben im Laufe der Studie die Gruppenunterschiede in den Patientenanteilen. welche Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin einnahmen, gering (Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1). Insofern waren auch die Hypoglykämien in der TECOS-Studie in beiden Armen weitestgehend gleichverteilt (Tabelle 4-7) und traten fast ausnahmslos bei Patienten auf, welche Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin bei Einschluss in die Studie hatten oder im Laufe der Studie erhielten (Tabelle 4-7). In der Region Westeuropa ($p = 0,046$ für Interaktion vs. Nicht-Westeuropa) waren sogar alle Hypoglykämien im Sitagliptin-Arm mit der Anwendung von Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin assoziiert (Tabelle 4-7).

- Eine wie in der Fachinformation von Sitagliptin empfohlene Dosisverringerung von Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin zur Verringerung des Hypoglykämierisikos konnten in der TECOS-Studie nicht durchgeführt werden, da auf Grund des doppelblinden Studiendesigns weder Prüfärzte noch Patienten wussten, ob Sitagliptin oder Placebo gegeben wurde. Arzneimittel, für welche nach Fachinformation bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (Sulfonylharnstoffe, Insulin), sind in geringerer Dosis anzuwenden, wenn mit Sitagliptin kombiniert: „*In klinischen Studien zu Januvia als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d. h.*

Metformin und/oder ein PPARγ-Agonist), war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Plazebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken" [2].

- Die Unterschiede im HbA1c-Verlauf waren in den TECOS-Studienarmen mit im Mittel 0,29 % (95 %-KI -0,32; -0,27; p < 0,001) zu groß, als dass Hypoglykämien - bemessen an bisherigen Nutzenbewertungen - interpretierbar wären.

Tabelle 4-7: Hypoglykämien (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art) gehen in der TECOS-Studie auf Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin zurück.

TECOS-Population	Hypoglykämien mit Fremdhilfe irgendeiner Art	Studienarm	Anzahl Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie-Ereignis (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art)				
			Sulfonylharnstoff und/oder Insulin bei Randomisierung	Sulfonylharnstoff und/oder Insulin erstmals im Rahmen der Therapie-Eskalation (vor Erstereignis)			Gesamt
				Ja	Nein	k. A.	
Gesamt	Alle	Sitagliptin	138	2	10	10	160
		Placebo	125	5	7	7	143
		Gesamt	**263**	**7**	**17**	**17**	**303**
	Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl	Sitagliptin	70	2	1	1	74
		Placebo	63	3	2	1	69
		Gesamt	**133**	**5**	**3**	**2**	**143**
Westeuropa (p=0,046 für Interaktion vs. Nicht-Westeuropa, I2=74,96%)	Alle	Sitagliptin	17	0	0	0	17
		Placebo	22	1	0	3	26
		Gesamt	**39**	**1**	**0**	**3**	**43**
	Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl	Sitagliptin	8	0	0	0	8
		Placebo	12	1	0	0	13
		Gesamt	**20**	**1**	**0**	**0**	**21**

k. A.=keine Angabe

Zusammenfassend ist die Studie TECOS nicht geeignet, die im vorliegenden Dossier dargestellte Evidenz aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 zu Hypoglykämien in der Therapiesituation Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff, jeweils zusätzlich zu Metformin, zu bestätigen oder zu widerlegen.

Retinopathien

Nachfolgend wird auf die Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 eingegangen. Im Anschluss daran wird belegt, dass die Daten zur Retinopathien in der TECOS-Studie weder in der 3-Jahresstudie HARMONY 3 gegenüber der gewählten zVT Metformin plus Sulfonylharnstoff, noch in irgendwelchen anderen, von MSD durchgeführten Studien, noch in nicht-interventionellen Studien bestätigt werden können.

Anschließend werden die landesspezifischen Ergebnisse aus der TECOS-Studie zum Endpunkt „Erblindung“ vor dem Hintergrund der Legaldefinitionen von „Sehbehinderung“, „Hochgradiger Sehbehinderung“ oder „Erblindung“ in Deutschland aufbereitet und interpretiert. Diese Daten belegen einen fehlenden Zusammenhang zwischen Sitagliptin und patientenrelevanten Veränderungen des Sehvermögens in der TECOS-Studie.

Abschließend werden neue Ergebnisse aus der Studie HARMONY 3 zur Sehschärfe unter Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin dargestellt. Hier zeigen sich numerische Vorteile für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin sowohl in Bezug auf eine patientenrelevante Verbesserung als auch in Bezug auf eine patientenrelevante Verschlechterung der Sehschärfe, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

<u>Tragende Gründe</u>

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch MSD]:

„Die dargestellten Ergebnisse zu Retinopathien [in der Studie TECOS], die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Sitagliptin zeigen, lassen sich hinsichtlich der Schwere und Ausprägung nicht valide beurteilen, da die Auswertungen auf den Angaben des elektronischen Patientenfragebogens basieren und keine Vorgaben einer Operationalisierung enthalten. Die Patientenrelevanz kann daher nicht abschließend beurteilt werden.“

- Die TECOS-Prüfärzte sollten im Erhebungsbogen eine diabetesbedingte Retinopathie (Ja/Nein) angeben, wenn es zu bestimmten diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. zu bestimmten Eingriffen gekommen war (Photokoagulation oder sonstige Laserbehandlung der Netzhaut, Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut, Steroid- bzw. Avastin-Injektionen bzw. diabetesbedingte Enukleation des Auges):

  „Select Yes, if the patient has had or has new or worsening retinal changes due to diabetes, such as microaneurysms, exudates, and/or hemorrhages. Select Yes, if the patient has required interventions such as photocoagulation or other laser therapy, scleral buckling or other retinal fixation procedure, steroid/Avastin injection, or enucleation due to diabetic eye disease.” (Quelle: Anweisung zum Ausfüllen des elektronischen Erhebungsbogens).

(Anmerkung: Obwohl im Rahmen dieses Verfahrens als "Retinopathie" bezeichnet, handelt es sich in der TECOS-Studie somit um diabetesbedingte Retinopathien).

- Die Erhebung erfolgte über den behandelnden Hausarzt. Eine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee erfolgte nicht. Insofern ist unklar, ob es diese diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. Eingriffe am Auge in dieser Form tatsächlich gab.

- Um welche diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. um welche Eingriffe am Auge es sich im Einzelfall konkret handelte, wurde nicht erfasst.

- Einige Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes sind im Hinblick auf eine diabetesbedingte Retinopathie hochgradig unspezifisch, z. B. das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut". Dabei handelt es sich um chirurgische Eingriffe zur Behandlung einer Netzhautablösung. Welchen Anteil das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut" am Endpunkt „Retinopathien" hatten, wurde nicht erfasst.

- In der Studie TECOS gingen Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) in den Endpunkt „Retinopathien" ein. Welchen Anteil diese Netzhautveränderungen am Endpunkt „Retinopathien" in der TECOS-Studie hatten, wurde nicht erfasst.

- Augenärztliche Untersuchungen waren nicht Teil des TECOS-Studienprotokolls. Netzhautbefunde bei Randomisierung liegen nicht vor. Insofern ist unklar, wie viele der im Laufe der TECOS-Studie festgestellten diabetesbedingten Netzhaut-„Veränderungen" (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) in Wirklichkeit Befunde waren, welche bereits vor Einschluss in die TECOS-Studie vorbestanden.

- Inwieweit mit den diabetesbedingten Netzhautbefunden (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) Beeinträchtigungen der Sehkraft bzw. Sehschärfe verbunden waren, wurde nicht erfasst. Insofern ist unklar, ob diese diabetesbedingten Netzhautbefunde von den Patienten bemerkt worden waren, oder asymptomatisch blieben.

- Umgekehrt waren patientenrelevante Beschwerden wie Beeinträchtigungen der Sehkraft bzw. der Sehschärfe nicht Teil der Anweisung zum Ausfüllen des TECOS-Erhebungsbogens zu diabetesbedingten Retinopathien.

Die Daten zu diabetischen Retinopathien in der TECOS-Studie sind somit mit großen Unsicherheiten behaftet. Einige Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes sind im Hinblick auf eine diabetesbedingte Retinopathie hochgradig unspezifisch, z. B. das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut". Welchen Anteil diese Eingriffe am Endpunkt „Retinopathien" hatten, wurde nicht erfasst.

Insbesondere ist bezüglich der diabetesbedingten Netzhautbefunde (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) unklar, ob sie in dieser Form überhaupt bestanden, welchen Anteil sie am zusammengesetzten Endpunkt „Retinopathie“ hatten, ob sie schon vor Einschluss in die TECOS-Studie bestanden bzw. ob sie vom Patienten überhaupt bemerkt worden waren.

In der UKPDS 33 waren die Netzhautbefunde sogar adjudiziert, und dennoch wurde der Endpunkt „Retinopathie“ von den Autoren der Studie als „subklinischer“ Surrogat-Endpunkt eingestuft.

Folgende Angaben sind dennoch möglich: In keinem Fall wurde die Therapie in der TECOS-Studie wegen einer diabetesbedingten Retinopathie beendet. Diabetesbedingte Retinopathie als Krankenhausentlassungsdiagnose war insgesamt selten (3 vs. 7 Patienten unter Sitagliptin vs. Placebo).

Neue Ergebnisse aus der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin

In der Studie HARMONY 3 wurde der Endpunkt Diabetische Retinopathie als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse detailliert erfasst (Tabelle 4-8). In der Studie HARMONY 3 erhielten die Patienten im Mittel 2,4 Jahre Prüfsubstanz, in der Studie TECOS im Mittel 2,6 Jahre.

Tabelle 4-8: Erfassung von diabetischen Retinopathien in der TECOS-Studie und in der Studie HARMONY 3

	TECOS-Studie	**HARMONY 3 Studie (Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin)**
Mittlere Nachbeobachtung pro Patient	2,6 Jahre	2,4 Jahre
Fundoskopien durchgeführt		
Bei Randomisierung	-	x
Jährlich	-	x
Ausprägung und Schwere der diabetischen Retinopathie		
Mild	-	x
Moderat	-	x
Schwer	-	x
Proliferativ	-	x
Makulaödem	-	x
Laserkoagulation der Netzhaut	-	x
Entfernung des Glaskörpers	-	x
Sehschärfe bei allen randomisierten Patienten erfasst	-	x

Es zeigte sich in der Studie HARMONY 3 für Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin sogar ein numerischer Vorteil in Bezug auf Retinopathien (RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21-1,24], p = 0,134). Da das 95 % Konfidenzintervall einen Effekt von 1,30 ausschloss, kann mit mehr als 95 %-iger Sicherheit ausgeschlossen werden, dass in der zu bewertenden Therapiesituation Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff, wenn Metformin nicht ausreicht, ein relatives Risiko in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers der TECOS-Studie des Beschlusses (1.30) vorliegen könnte (Abbildung 4-1, Test auf Nicht-Unterlegenheit bezüglich des Schwellenwertes 1.30: p = 0,020).

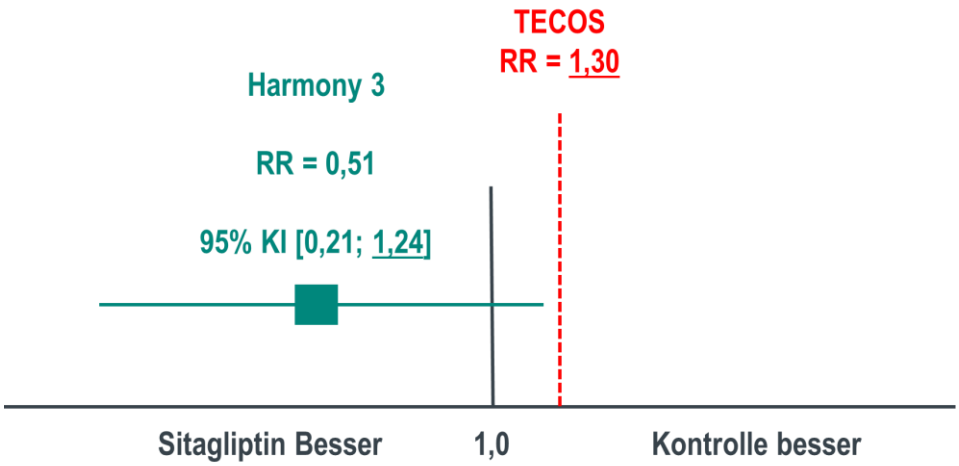


Abbildung 4-1: Randomisierte Evidenz Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin, wenn Metformin alleine nicht ausreicht: Das 95 % Konfidenzintervall aus der Studie HARMONY 3 schließt einen Effekt in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers aus.

Von den insgesamt 21 Ereignissen (bei 21 Patienten) wurden 17 als mild, drei als moderat und eines (unter Sulfonylharnstoff + Metformin) als schwer eingestuft. Ein weiteres Ereignis (ebenfalls unter Sulfonylharnstoff + Metformin) wurde als proliferative Retinopathie eingestuft. Kein Ereignis war schwerwiegend, führte zu einem Makulaödem, einem therapeutischen Eingriff (Laserkoagulation der Netzhaut oder Entfernung des Glaskörpers) oder zum Abbruch der Studie.

Die meta-analytische Zusammenfassung der drei Studien P024, P803 und HARMONY 3 (alle versus der gewählten zVT Metformin plus Sulfonylharnstoff) schließt einen Effekt in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers der TECOS-Studie des Beschlusses (1.30) ebenfalls aus (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2).

Ergebnisse aus 39 doppelbinden, randomisierten, placebo- oder aktiv kontrollierten klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Es bestehen keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen diabetischer Retinopathie und einer Therapie mit Sitagliptin 100 mg basierend auf einer aktualisierten Meta-Analyse individueller Patientendaten aus nunmehr 39 doppelblinden, randomisierten, placebo- oder aktiv kontrollierten klinischen Studien des pU (ausgenommen die TECOS-Studie). Drei der 39 Studien entstammen dem Entwicklungsprogramm von Ertugliflozin.

Zugrunde gelegt wurden die bereits 2013 publizierten Methoden einer Metaanalyse individueller Patientendaten von damals 25 Studien: Für Patienten ohne Ereignis wurde die Zeit zwischen Beginn und 14 Tage nach Absetzen der Studienmedikation berücksichtigt. Für Patienten mit Ereignis endete die Beobachtungszeit am Tag des (ersten) Ereignisses.

Insgesamt gingen 21.369 Patienten und 45 Ereignisse in die Analyse ein. Es fand sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einer diabetischen Retinopathie und einer Therapie mit Sitagliptin 100 mg, unabhängig davon, ob Studien ohne Ereignis eingeschlossen

(39 Studien, Relative Inzidenzrate 1,01, 95 % KI [0,56; 1,85]) oder ausgeschlossen wurden (21 Studien, Relative Inzidenzrate 1,01, 95 % KI [0,56; 1,83]). Die Auswertung nach Patientenanteilen ergab vergleichbare Ergebnisse (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2).

Ergebnisse aus nicht-interventionellen Studien: DPP-4-Hemmer bzw. Sitagliptin vs. Nicht-DPP-4-Hemmer bzw. Sulfonylharnstoffe

Im Beratungsgespräch am 11.01.2018 wurde angeregt, auch Versorgungsdaten heranzuziehen.

Eine systematische Suche erbrachte vier Studien zum Endpunkt Retinopathien (jüngste zuerst):

- Eine Datenbankstudie der School of Public Health in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Fakultät der University of North Carolina in den USA fand keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Sitagliptin und Retinopathien (Wang et al., 2018).

- Eine Datenbankstudie der Medizinischen Fakultät der Universität von Seoul fand keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Sitagliptin und Retinopathien (Kim et al., 2018).

- Eine weitere Datenbankstudie der Medizinischen Fakultät der Universität von Seoul folgerte, dass Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem DPP-4-Hemmer einnehmen, im Vergleich zu Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff einnehmen, ein reduziertes Risiko für eine Diabetische Retinopathie aufweisen (Yang et al., 2017, Abstract).

- Eine retrospektive Kohortenstudie des Universitätsklinikums für Augenheilkunde der Südkoreanischen Ajou Universität fand einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von DPP-4-Hemmern (50 % Sitagliptin) und einem protektiven Effekt bezüglich der Progression einer diabetischen Retinopathie (Chung et al., 2016).

Die vier Studien werden nachfolgend tabellarisch und narrativ dargestellt.

Tabelle 4-9: Nicht-interventionelle Studien zum Endpunkt Retinopathien: Sitagliptin bzw. DPP-4-Hemmer vs. Sulfonylharnstoffe bzw. Nicht-DPP-4-Hemmer.

Quelle	Datenbasis	Vergleich (Anzahl Patienten)	Endpunkt	Effektschätzer	Folgerung der Autoren
Wang et al., 2018	USA, Medicare (Alter ≥ 65)	Sitagliptin (n=29.613) vs. Sulfonylharnstoffe (n=87.073)	Photokoagulationen oder Injektionen in den Glaskörper oder die Entfernung des Glaskörpers, jeweils in Verbindung mit der Diagnose einer diabetischen Retinopathie oder eines Diabetes mellitus	HR = 0,91 (95 %-KI: [0,79-1,06] (Propensity Scores)	Kein Zusammenhang zwischen DPP-4-Hemmern und Retinopathien bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus.
Kim et al., 2018	Südkorea, National Health Insurance Service - National Sample Cohort	Sitagliptin (n=11.026) vs. Sulfonylharnstoffe, Glitazone oder Metformin (n=11.026)	Photokoagulation, Injektionen in den Glaskörper, Entfernung des Glaskörpers, Einblutung in den Glaskörper oder Erblindung	HR = 1,01 (95 %-KI: [0,85-1,19] (1:1 Matching)	Kein Zusammenhang zwischen Sitagliptin und Retinopathien, unabhängig davon, wie lange oder wie viel Sitagliptin eingenommen wurde.
Yang et al., 2017 (A)	Südkorea, National Health Insurance Service - National Sample Cohort	DPP-4-Hemmer plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff plus Metformin (insgesamt n=7.686)	„Augenkomplikationen“ bei Typ 2 Diabetes mellitus (ICD-10 E11.3), „Augenkomplikationen“ bei Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung (ICD-10 E12.3), „Augenkomplikationen“ bei einem sonstigen näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E13.3) bzw. „Augenkomplikationen“ bei einem nicht näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E14.3), sowie „retinopathia diabetica“ (ICD-10 H36.0)	HR = 0,83 (95 %-KI [0,74-0,93] (Propensity Scores)	Reduziertes Risiko für diabetische Retinopathien unter DPP-4-Hemmern plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff plus Metformin.
Chung et al., 2016	Südkorea, Ajou University Hospital	DPP-4-Hemmer alleine oder in Kombination mit anderen Antidiabetika außer Insulin (n=24, davon 50% Sitagliptin) vs. andere orale Antidiabetika außer Insulin, insbesondere Sulfonylharnstoffe und/oder Metformin (n=24)	Verschlechterung auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Severity Scale um mindestens eine Stufe	OR = 0,20 (95 %-KI: [0,06-0,69] p = 0,011 (Propensity Scores)	Protektiver Effekt von DPP-4-Hemmern auf die Progression einer diabetischen Retinopathie.

A=Abstract, HR=hazard ratio, OR=odds ratio

Zusammenfassend sehen alle bisher publizierten nicht-interventionellen Studien zu diesem Thema keinen Zusammenhang, ein geringeres Risiko, oder sogar einen protektiven Effekt von DPP-4-Hemmern bzw. Sitagliptin im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika bzw. Sulfonylharnstoffen (**Tabelle 4-9**).

„Sehbehinderung oder hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. „Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. „Erblindung“: Neue Ergebnisse aus der TECOS-Studie aus deutscher Bewertungsperspektive

„Erblindungen“ wegen Diabetes (nach landesspezifischer Legaldefinition) wurden in der TECOS-Studie separat erfasst. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo (24 vs. 25 Patienten).

- Von den insgesamt n = 49 Fällen von „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der TECOS-Studie liegen nach deutschem Recht vor (Tabelle 4-10):
    - n = 32 Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“
    - n = 14 Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“
    - n = 3 Fälle von „Erblindung“.
- Dies geht darauf zurück, dass in den anderen betroffenen Ländern (Ausnahme Gesichtsfeldkriterium Lettland) geringere gesetzliche Anforderungen an eine Erblindung bestehen als in Deutschland (Tabelle 4-10): In Deutschland gilt man mit einer Sehschärfe unter 0,02, die praktisch nur noch Hell-/Dunkelwahrnehmungen ermöglicht, oder wenn das Gesichtsfeld weniger als 5 Grad beträgt, in Sinne des Gesetzes als blind. Liegt die Sehschärfe auf dem besseren Auge zwischen 0,05 und 0,02, spricht man von einer hochgradigen Sehbehinderung. Wer trotz Brillen- oder Kontaktlinsen-Korrektion auf dem besseren Auge höchstens 0,30, aber mehr als 0,05 erreicht, gilt in Deutschland als „sehbehindert“. In anderen Ländern gilt bereits als blind, wenn die Sehschärfe auf < 0,10 gesunken bzw. das Gesichtsfeld auf < 30 Grad eingeschränkt ist.
- Der Endpunkt „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der TECOS-Studie inkludiert somit aus deutscher Sicht überwiegend Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“.
- Im Unterschied zum Endpunkt „Retinopathien“ erfüllen diese Endpunkte alle AMNOG-Anforderungen an einen patientenrelevanten Endpunkt.

Tabelle 4-10: Insgesamt 46 der insgesamt 49 Fälle von „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) waren nach deutschem Recht Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ oder Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“. Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo bestehen nicht.

	Landesspezifische Legaldefinition einer Erblindung		**Im jeweiligen Land als "Erblindung" erhoben**			**Legaldefinition in der GKV**
	Sehschärfe	**Gesichtsfeld**	**Sitagliptin**	**Placebo**	**Summe**	
Neuseeland [8]	< 0,10	< 10 Grad	7	5	12	**Sehbehinderung oder hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung**
Australien [8]	< 0,10	< 10 Grad	4	4	8	
Kanada [9]	< 0,10	< 20 Grad	3	4	7	
USA [10]	< 0,10	< 20 Grad	2	1	3	
Polen [11]	< 0,10	< 30 Grad	1	1	2	
Summe			**17**	**15**	**32**	
Großbritannien [12]	< 0,05	< 10 Grad	1	1	2	**Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung**
Niederlande [13]	< 0,05	< 10 Grad	2	0	2	
Ungarn [14, 15]	< 0,05	< 10 Grad	1	1	2	
Russland [16]	< 0,04	< 10 Grad	1	1	2	
Bulgarien [17, 18]	< 0,05	< 20 Grad	0	1	1	
Belgien [19]	< 0,05	< 10 Grad	0	1	1	
Kolumbien [20]	< 0,05	< 10 Grad	1	0	1	
Indien [21]	< 0,05	< 10 Grad	0	1	1	
Rumänien [22]	< 0,04	< 10 Grad	1	0	1	
Taiwan [23]	< 0,03	-	0	1	1	
Summe			**7**	**7**	**14**	
Lettland [24]	< 0,05	< 5 Grad	0	2	2	**Erblindung**
Deutschland [25]	< 0,02	< 5 Grad	0	1	1	
Summe			**0**	**3**	**3**	

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Zusammengefasst inkludiert der Endpunkt „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der TECOS-Studie aus deutscher Sicht überwiegend Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“. Im Unterschied zum Endpunkt „Retinopathien“ erfüllen diese Endpunkte alle AMNOG-Anforderungen an einen patientenrelevanten Endpunkt. Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo bestehen nicht.

„Veränderung der Sehschärfe“: Neue Ergebnisse aus der Studie HARMONY 3 im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin

In der Studie HARMONY 3 gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch mehr Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen > 1, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

Gleichzeitig gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch weniger Patienten mit einer patientenrelevanten Verschlechterung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen < 1, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien

Nachfolgend wird auf die Tragenden Gründe des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 eingegangen. Anschließend werden neue Ergebnisse aus der TECOS-Studie zum Vorteil von Sitagliptin bei diesem Endpunkt vorgestellt. Abschließend wird erörtert, warum diese Vorteile für Sitagliptin bei diesem Endpunkt nur in einem Design wie dem der TECOS-Studie zutage treten können.

Tragende Gründe

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch MSD]:

„Die Entscheidungsgründe und Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung werden für beide Behandlungsarme [der Studie TECOS] im Dossier nicht aufgeführt, weshalb auch die Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Sitagliptin zeigt, nicht abschließend bewertet werden kann. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten, ob einerseits ein Teil der eingeschlossenen Patienten gemäß den deutschen Leitlinien keine antidiabetische (gemessen am HbA1c-Wert) Therapieintensivierung benötigt hätte und andererseits ein Teil der Patienten eine weitere Eskalation der antidiabetischen Therapie nach NVL erhielt und inwiefern dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.“

- Differenziertere Daten zu Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien aus TECOS liegen dem pU leider nicht vor; auch dieser Endpunkt wurde rein binär (Ja/Nein) erfasst. Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien waren nur dann als unerwünschtes Ereignis zu kodieren, wenn die Therapie als Folge dieses Ereignisses beendet wurde. Dies war insgesamt selten (1 vs. 1 Ereignis unter Sitagliptin vs. Placebo).

- Was die Entscheidungsgründe und die Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung betrifft, behandelten die Prüfärzte nach den jeweils gültigen nationalen bzw. regionalen Empfehlungen. Dies schloss die Empfehlung ein, die

Therapieziele zu individualisieren und bei bestimmten Patienten auch Werte oberhalb des Zielwertebereichs anzustreben, z. B. im Alter oder bei Wahrnehmungsstörungen für Symptome einer Hypoglykämie.

- Entscheidungsgründe für oder gegen eine antidiabetische Therapieintensivierung im Einzelfall wurden nicht erhoben.

- Da keine Einzelfallbegründung des Arztes für oder gegen eine antidiabetische Therapieintensivierung vorliegt, lässt sich auch nicht beurteilen, welche Patienten gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zum Typ-2-Diabetes eine antidiabetische Therapieintensivierung benötigt hatten und erhielten; benötigt hätten, aber nicht erhielten; nicht benötigt hatten und nicht erhielten bzw. nicht benötigt hätten, aber erhielten.

- Selbst wenn insgesamt ca. zwei Drittel der Patienten zu Studienbeginn mit Ihrem HbA1c-Wert innerhalb des NVL-„Zielkorridors“ von 6,5 % - 7,5 % lagen, sagt dies nichts darüber aus, welcher individuelle Therapieintensivierungsbedarf bei welchem Patienten zu welchem Zeitpunkt bestand, operationalisiert als Differenz zwischen dem jeweils aktuellen HbA1c-Wert des Patienten über die Zeit und den „individuell vereinbarten Therapiezielen“ über die Zeit.

- Da keine „individuell vereinbarten Therapieziele“ dokumentiert wurden, lässt sich im Nachhinein nicht beurteilen, welcher Anteil der Patienten gemäß NVL eskaliert wurde, und ob dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.

Dazu die Definitionen aus der NVL (Hervorhebung durch die NVL):

„Zielwerte“ bzw. **„Zielkorridore“** informieren Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor. Sie werden nicht nur durch den Diabetes definiert, sondern hängen auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren ab. Dies erklärt das Bestehen unterschiedlicher Zielwerte je nach Krankheitskonstellation bzw. die Angabe von medizinisch begründeten Zielkorridoren unter Berücksichtigung der diabetesbezogenen Gesamtsituation eines Patienten (Folgeerkrankungen des Diabetes, Krankheitsentwicklung, Alter etc.).

Davon zu unterscheiden ist das mit einem Patienten vereinbarte **„individuell vereinbarte Therapieziel“**, das im – aber auch oberhalb oder unterhalb – des medizinisch definierten Zielkorridors liegen kann. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen (weiteren Erkrankungen, Komplikationen der Behandlung etc.) als auch aus individuellen Gründen des Patienten (Präferenzen, persönliche Werte etc.) vom Zielkorridor abweichen. Es kann zudem in verschiedenen Lebenssituationen von Patient und Arzt neu vereinbart werden, also sich verändern“.

In der vorliegenden Leitlinie werden Zielkorridore angegeben, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert nach heutigem medizinischen Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte.

Unberührt davon bleibt es übergeordnetes Ziel der Leitlinie, **primär gemeinsam mit dem Patienten** ein individuell vereinbartes Therapieziel **zu finden**".

Neue Ergebnisse aus der TECOS-Studie

Im Beratungsgespräch vom 11.01.2018 wurden keine spezifischen Analysen genannt, welche in Anbetracht der vorgenannten Situation durchzuführen seien bzw. durchgeführt werden könnten.

MSD stellt daher die Ergebnisse zum Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien" für Patienten über bzw. unter dem medianen, für den Einschluss in die Studie qualifizierenden HbA1c-Wert (7,2 %) dar.

Es zeigt sich:

- Keine Effektmodifikation nach dem für den Einschluss in die Studie qualifizierenden HbA1c-Wert (Tabelle 4-182). Es liegt auch keine Effektmodifikationen nach Alter, Geschlecht oder Region vor. Insgesamt wurden 74 vs. 100 Patienten wegen Hyperglykämien hospitalisiert (RR = 0,74, 95 %-KI: [0,55; 0,99], p = 0,049). Nach Woche 16, d. h. nach Ende der Therapieeskalierungskarenzphase, wurden 66 vs. 92 von noch 7262 vs. 7271 Patienten wegen Hyperglykämien hospitalisiert (RR = 0,72, 95 %-KI: [0,52; 0,98], p = 0,038). Die Therapieeskalierungskarenzphase sollte erlauben zu beurteilen, ob eine weitere Eskalation (über die Hinzugabe von Sitagliptin hinaus) erforderlich war.

- Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien werden auch bei einem qualifizierenden HbA1c-Wert unterhalb des Medians (7,2 %) der TECOS-Verteilung beobachtet (Tabelle 4-182). Dies widerlegt, dass Patienten in der TECOS-Studie - insbesondere jene mit niedrigerem Ausgangs-HbA1c - keiner blutzuckersenkenden Therapie bedurft hätten.

- Hospitalisierungen sind ein patienten- und systemrelevanter Endpunkt. Insgesamt besteht im Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien" ein Vorteil für Sitagliptin.

Einige Eskalierungsoptionen waren in der TECOS-Studie ausgeschlossen (DPP-4-Hemmer bzw. GLP-1-Analoga). Von anderen Eskalierungsoptionen wurde in der TECOS-Studie abgeraten (Rosiglitazon). Die dann noch verbleibenden Eskalierungsoptionen mit erhöhtem

Hypoglykämierisiko (Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Glinide) - darunter die gewählte zVT Sulfonylharnstoff – wurden im Behandlungsalltag möglicherweise zurückhaltend eingesetzt.

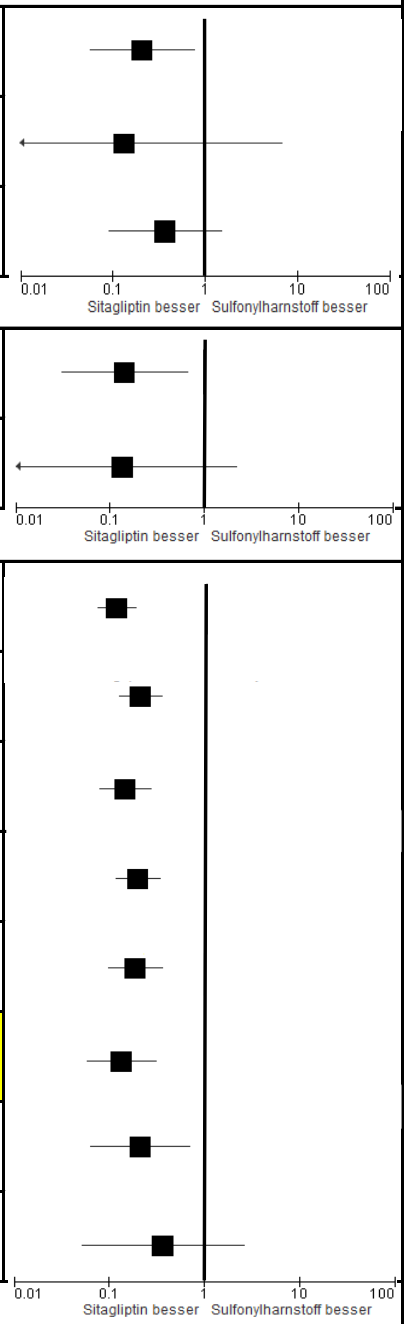
Dieser indirekte Vorteil einer einfach und ohne Furcht vor Hypoglykämien anzuwendenden antidiabetischen Therapie mit Sitagliptin kann nur in einem Design vergleichbar zu dem der TECOS-Studie zutage treten. Denn die Studienärzte sollten die blutzuckersenkende Therapie so eskalieren, wie sie normalerweise im klinischen Alltag vorgehen würden. Die Daten spiegeln somit die Verordnungswirklichkeit wider.

In anderen Worten: In der Studie TECOS wurde kontrolliert gezeigt, dass im Versorgungsalltag mit den zur Verfügung stehenden, potentiell Hypoglykämien verursachenden Antidiabetika, auf Grund von eventuellen Ängsten und berechtigten Sorgen der Behandler und Patienten vor dieser Nebenwirkung, die Therapie nicht eskaliert wird. Dies ist aber möglich durch die Therapie mit Sitagliptin.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Ergebnisse von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Ergebnisse gelb unterlegt)

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Ereignisanteil** (Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin)
Mortalität	
Gesamtmortalität	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,21 [0,06; 0,77]; p = 0,019 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,2 % vs. 1,4 %
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,14 [0,00; 6,85]; p = 0,516 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 0,2 %
	HARMONY 3 (164 Wochen) Peto-OR = 0,37 [0,09; 1,49]; p = 0,212 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,7 % vs. 2,0 %
Morbidität	
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,13 [0,03; 0,66]; p = 0,014 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 1,0 %
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,14 [0,01; 2,17]; p = 0,212 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 0,4 %
Hypoglykämien	
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P024 (104 Wochen) RR = 0,11 [0,07; 0,17]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 3,1 % vs. 28,4 %
	P803 (30 Wochen) RR = 0,20 [0,12; 0,34]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 3,1 % vs. 15,4 %
	HARMONY 3 (164 Wochen) RR = 0,08 [0,03; 0,20]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 1,7 % vs. 19,9 %
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,18 [0,10; 0,32]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,9 % vs. 8,2 %
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,18 [0,09; 0,35]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,6 % vs. 6,4 %
	HARMONY 3 (164 Wochen) RR = 0,13 [0,06; 0,29]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 7,5 %
Schwere Hypoglykämien[b]	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,20 [0,06; 0,69]; p = 0,011 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,2 % vs. 1,5 %
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,37 [0,05; 2,62]; p = 0,530 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,2 % vs. 0,6 %



a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).
b: Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die medizinische Hilfe erfordern und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-12: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Gesamtmortalität) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (MACE nach FDA) **Beleg** für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien) Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen: schwere Hypoglykämien)	-

Zusammengefasst gibt es nur positive Effekte (Tabelle 4-11, Tabelle 4-12).

Gesamtsterblichkeit

In der Studie P024 traten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Todesfälle auf (1 vs. 8 Todesfälle; Peto-OR = 0,21; 95 %-KI: [0,06; 0,77]; p = 0,019). Die Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über den gesamten Zeitraum auf (Tag 45, 357, 410, 530, 554, 658, 709 und 777) und waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs.

In der Studie P803 wurde innerhalb von 30 Wochen unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin ein Todesfall auftrat. In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von drei Jahren insgesamt zwei Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und sechs Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin auf.

In den Studien P803 und HARMONY 3 waren Männer und Frauen betroffen, in der Studie P024 nur Männer. Anders als in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 angemerkt ist eine Adjudizierung der Todesfälle durch ein unabhängiges Endpunktkomitee für die Gesamtsterblichkeit nicht erforderlich. Die Punktschätzer aller drei Studien weisen in dieselbe Richtung.

Die kumulative Meta-Analyse nach Publikationsjahr zeigt, dass die Evidenz in Bezug auf eine geringere Gesamtsterblichkeit von Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin stetig gewachsen ist, absolut keine statistische Heterogenität vorliegt, die Konfidenzintervalle immer enger werden, und die Irrtumswahrscheinlichkeit inzwischen auf p=0,005 bzw. p=0,008 gesunken ist (Abbildung 4-2).

Jahr	Studie	Patienten insgesamt	Fälle insgesamt	p-Wert[a]	Peto Odds Ratio/ Kumulative Peto Odds Ratio	I^2
2007	P024 (1-Jahresdaten)	1172	1 vs. 3	0,313		-
2010	P024 (2-Jahresdaten)	1172	1 vs. 8	0,019		-
2011	P024 / P803	2206	1 vs. 9	0,011		0%
2014	P024 / P803 / Harmony-3 (2-Jahresdaten)	2815	2 vs. 12	0,007		0%
2016	P024 / P803 / Harmony-3 (3-Jahresdaten)	2815	3 vs. 15	0,005		0%
					0,1 1 10	
Gesamteffekt: 0,27 [0,10; 0,66][b]						
Sensitivitätsanalyse ohne Todesfall unter Glipizid + Metformin 41 Tage nach Beendigung der Studie						
2007	P024 (1-Jahresdaten)	1172	1 vs. 3	0,313		-
2010	P024 (2-Jahresdaten)	1172	1 vs. 7	0,032		-
2011	P024 / P803	2206	1 vs. 8	0,019		0%
2014	P024 / P803 / Harmony-3 (2-Jahresdaten)	2815	2 vs. 11	0,012		0%
2016	P024 / P803 / Harmony-3 (3-Jahresdaten)	2815	3 vs. 14	0,008		0%
					0,1 1 10	
Gesamteffekt: 0,27 [0,10; 0,71][b]						
					Sitagliptin besser SU besser	

a: Peto-Methode
b: Fixed Effect model

Abbildung 4-2: Kumulative Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin nach Publikationsjahr

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE nach FDA)

Alle Ereignisse in der Studie P024 und in der Studie P803 erfüllen die MACE-Kriterien großer kardiovaskulärer Langzeitstudien.

In der Studie P024 hatten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA (0 vs. 6 Patienten; Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). Die insgesamt sechs Ereignisse unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über die gesamten zwei Jahre auf (Myokardinfarkte an den Tagen 22, 45, 161, 405 und 441, und plötzlicher Herztod an Tag 357). Zwei dieser sechs Ereignisse waren klinisch stille Infarkte mit permanenten EKG-Veränderungen, welche bei Patienten mit Diabetes aufgrund ihrer Grunderkrankung häufig und zum Teil besonders folgenreich sind, wenn aufgrund der verspäteten Diagnose irreversible ischämische Schäden am Herzen verbleiben. Reine Enzyminfarkte waren nicht dabei.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin zwei Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle) im Sinne der MACE-Definition der FDA (zwei Schlaganfälle) hatten.

Die Punktschätzer beider Studien weisen in dieselbe Richtung. Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

Symptomatische Hypoglykämien

Jede der drei Studien P024, P803 und HARMONY 3 kann nach Einschätzung des IQWiG sowie des G-BA für die Fragestellung Hypoglykämien herangezogen werden.

In jeder der drei Studien hatten 80 % bis 90 % weniger Patienten symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl, bei Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen 10^{-32} und 10^{-5} pro Studie. Die Effekte bezüglich des Endpunktes symptomatische Hypoglykämien sind in allen drei Studien hoch gleichgerichtet (Beleg). Die Effekte sind so stark und die p-Werte so außergewöhnlich klein, dass sogar Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen aus den jeweiligen Einzelstudien abgeleitet werden können:

- Bereits die erste Studie P024 (n = 1172 Patienten, zwei Jahre) lieferte für sich genommen einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien mit einem bestätigenden Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl). Die Effekte waren außergewöhnlich stark (RR = 0,11; 95 %-KI: [0,07; 0,17] bzw. RR = 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,32]) und die p-Werte außergewöhnlich klein ($p = 10^{-32}$ bzw. $p = 10^{-08}$). Anders als in den Tragenden Gründen angemerkt setzt die Fachinformation von JANUVIA®/XELEVIA® keine Vorbehandlung mit der maximal tolerierten Metformin-Dosis voraus.

- Die zweite Studie P803 (n = 1034 Patienten, 30 Wochen) wurde von MSD explizit für den deutschen GKV-Versorgungskontext entwickelt und gegenüber dem in Deutschland am häufigsten eingesetzten Sulfonylharnstoff Glimepirid nach der in Deutschland gültigen Fachinformation durchgeführt (mittlere Glimepirid-Dosis 2,0 mg/d; nur acht Prozent der Patienten > 4 mg/d). Die Studie P803 bestätigte die Ergebnisse zu symptomatischen Hypoglykämien in der Studie P024.

- Die dritte, durch GSK durchgeführte Studie HARMONY 3 (n = 609 Patienten, drei Jahre) bestätigte einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien) ebenfalls. Dank Datenzugangs konnten durch MSD die Patientenanteile für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl erstmals bestimmt und die Aussagen zum Zusatznutzen aus den Studien P024 und P803 entscheidend erhärtet werden.

Schwere Hypoglykämien

Sogar die „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: schwere Hypoglykämien, welche medizinische Fremdhilfe erfordern) wurde in der Studie P024 belegt. In der Studie P024 (n = 1172 Patienten, zwei Jahre) hatten unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erforderten oder als

schwer eingestuft wurden (1 vs. 9 Patienten; Peto-OR = 0,20; 95 %-KI: [0,06; 0,69]; p = 0,011). Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich bei den neun Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin über die gesamten zwei Jahre (Tage 9+587+617, Tag 86, Tage 106+512, Tag 113, Tag 134, Tag 341, Tage 336+337+490, Tag 360, sowie Tag 706). Die Ereignisse waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs.

In der Studie P803 (n = 1034 Patienten, 30 Wochen) trat unter Sitagliptin + Metformin ein Ereignis auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin drei Patienten derartige Ereignisse hatten. Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich unter Sulfonylharnstoff + Metformin auch hier über die gesamten 30 Wochen, und auch hier entwickelten Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin multiple schwere Ereignisse (Tage 6+9, Tag 38, sowie Tage 139+162+189). Die Studie hatte allerdings nur eine Power von 9 %, den in der Studie P024 beobachteten Effekt (2-Jahresrisiko 1,54 %, reduziert um 80 %) zu bestätigen (30-Wochenrisiko 0,46 %, reduziert um 80 %).

In der Studie HARMONY 3 (n = 609 Patienten, drei Jahre) wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Die Studie hätte allerdings auch nur eine Power von 37 % gehabt, den in der Studie P024 beobachteten Effekt (2-Jahresrisiko 1,54 %, reduziert um 80 %) zu bestätigen (3-Jahresrisiko 2,31 %, reduziert um 80 %).

Insofern liegt auch für den Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ eine in sich konsistente Datenlage vor.

Insgesamt

Insgesamt leitet MSD für Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

Dabei geht auch ein, dass seit nunmehr nahezu 60 Jahren erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin bestehen (siehe Abschnitte 3.2.2. und 3.2.3 in Modul 3B). Relativ zu dieser unsicheren kardiovaskulären Datenlage für Sulfonylharnstoffe ist der Beleg der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin in der TECOS-Studie (p< 0.001) ein patientenrelevanter Vorteil.

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.

Mit dem vorliegenden Dossier kommt MSD Sharp & Dohme GmbH der Aufforderung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach, ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Sitagliptin aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses nach § 35a SGB V für Sitagliptin einzureichen. Die Evidenz lässt sich unterteilen in randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (Dossierabschnitt 4.3.1) und Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen (Dossierabschnitt 4.3.2.3).

Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zVT

Ziel ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit von Sitagliptin in der Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin, welche vom G-BA neben einer

Therapie mit Empagliflozin[2] in Kombination mit Metformin oder einer Therapie mit Liraglutid[2] in Kombination mit Metformin als zVT bestimmt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 B) [1]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 und der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 29. Januar 2018 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt [1, 4].

MSD konnte nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK (GlaxoSmithKline)-Studie HARMONY 3 über die Homepage https://www.clinicalstudydatarequest.com/ erwirken und neue Daten zu den Endpunkten „Symptomatische Hypoglykämien“, „Retinopathien“ und „Veränderungen der Sehschärfe“ für das vorliegende Dossier durchführen.

Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen

Im vorliegenden Dossier werden die drei Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ addressiert [26]. Von der Geschäftsstelle wurden im Beratungsgespräch keine expliziten Vorgaben für die Beantwortung der Befristungauflagen gemacht [1].

Es werden alle verfügbaren Daten aus der Studie TECOS zu den drei Befristungsauflagen vorgelegt. Da laut Beratung zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien auch Daten über die Studie TECOS hinaus diskutiert werden sollen, werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.6 „Unerwünschte Ereignisse – RCT“ die Einzelstudienergebnisse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin und im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 „Diabetische Retinopathien – Weitere Untersuchungen“ folgende neue Daten dargestellt:

- Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin
- Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin
- Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

[2] 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 kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle): Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016;375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird sowohl nach randomisierter Evidenz gegenüber der gewählten zVT (Dossierabschnitt 4.3.1) und Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen (Dossierabschnitt 4.3.2.3) gesucht. Für die Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen wird nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin sowie nach weiteren Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien gesucht.

Suche nach Studien für den direkten Vergleich mit der zVT

Tabelle 4-13: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Studien für den direkten Vergleich mit der zVT

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin 100 mg/Tag in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung [2]	Nicht E2
E3 Vergleichsinterven-tion	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid[a]) in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Gesamtmortalität • Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse • Hypoglykämien • Veränderung des Körpergewichts • Unerwünschte Ereignisse • Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen [3]	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7

a: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 und der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 29. Januar 2018 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt [1, 4].
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin, welche vom G-BA neben einer Therapie mit Empagliflozin[3] in Kombination mit Metformin oder einer Therapie mit Liraglutid[3] in Kombination mit Metformin als zVT bestimmt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 B) [1]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 und der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 29. Januar 2018 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt [1, 4].

Die Endpunkte stellen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevante Endpunkte dar (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Es werden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt [3]. Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts/-protokolls, einer Vollpublikation oder auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

[3] 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 kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle): Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016;375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)

Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin

Tabelle 4-14: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin als Hinzugabe zu einer bestehenden stabilen antidiabetischen Standardversorgung (Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazon oder Insulin)	Nicht E2
E3 Vergleichsinterven-tion	Keine Einschränkung	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Primärer Endpunkt ist ein kardiovaskuläres Outcome, z. B. • Kardiovaskuläre Mortalität • nicht tödlicher Myokardinfarkt • nicht tödlicher Schlaganfall o. ä. patientenrelevanter Endpunkt	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 18 Monate [3, 5, 6]	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Im vorliegenden Dossier werden die drei Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15 Dezember 2016 „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ addressiert [26]. Dazu werden zunächst alle verfügbaren Daten aus der Studie TECOS zu den drei Befristungsauflagen vorgelegt. Eine systematische Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin wird durchgeführt, um die formale Vollständigkeit des Dossiers sicherzustellen.

Es werden erwachsene Patienten mit T2DM mit einer stabilen antidiabetischen Standardtherapie berücksichtigt. Für die systematische Übersicht von randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin wurde als Prüfintervention jegliche Anwendung von Sitagliptin festgelegt; eine Einschränkug der Vergleichsintervention wurde nicht vorgenommen. Kardiovaskuläre Endpunkte sind gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Es werden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 18 Monaten berücksichtigt [3, 5, 6]. Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines

Studienberichts/-protokolls, einer Vollpublikation oder auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

Suche nach weiteren Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Tabelle 4-15: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCTs für die Meta-Analyse mit IPD zum Endpunkt Diabetische Retinopathien

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin 100 mg/Tag als Monopräparat oder in Kombination mit anderen antihyperglykämischen Medikamenten	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Studienarme ohne Sitagliptin	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Diabetische Retinopathie	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 12 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
E8 Datenzugang	Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten	Nicht E8
E9 Land	Alle Länder mit Ausnahme Japan	Nicht E9
IPD: Individuelle Patientendaten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Tabelle 4-16: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – RCTs zum Endpunkt Diabetische Retinopathien in Ergänzung zur Meta-Analyse mit IPD

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin 100 mg/Tag als Monopräparat oder in Kombination mit anderen antihyperglykämischen Medikamenten	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Studienarme ohne Sitagliptin	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Diabetische Retinopathie	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 12 Wochen	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
E8 Datenzugang	KEIN Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten	Nicht E8
E9 Land	Alle Länder mit Ausnahme Japan	Nicht E9
IPD: Individuelle Patientendaten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Tabelle 4-17: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin zu Diabetische Retinopathien

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit T2DM	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sitagliptin 100 mg/Tag als Monopräparat oder in Kombination mit anderen antihyperglykämischen Medikamenten	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Studienarme ohne Sitagliptin	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Diabetische Retinopathie	Nicht E4
E5 Studientyp	Nicht randomisierte vergleichende Studien	Nicht E5
E6 Behandlungsdauer	≥ 12 Woche	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Studienbericht/-protokoll, Vollpublikation bzw. Ergebnisse aus Studienregistereintrag verfügbar	Nicht E7
E8 Land	Alle Länder mit Ausnahme Japan	Nicht E8
T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Da laut Beratung durch den G-BA zum Endpunkt Diabetische Retinopathien auch Daten über die Studie TECOS hinaus diskutiert werden sollen, werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.6 „Unerwünschte Ereignisse – RCT“ die Einzelstudienergebnisse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin und im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 „Diabetische Retinopathien – Weitere Untersuchungen“ die Ergebnisse der Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin, der Meta-Analyse mit IPD aus 39 RCTs mit Sitagliptin sowie einer systematischen Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin dargestellt. Dieses Vorgehen entspricht der Empfehlung des G-BA, offene Fragestellungen gegebenenfalls durch geeignete Daten aus weiteren Evidenzquellen im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ zu beantworten [1]. Um zu prüfen, ob weitere relevante RCTs mit Sitagliptin verfügbar sind, wurde eine ergänzende bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern zu nicht von MSD gesponsorten RCTs durchgeführt. Im Folgenden werden die Einschlusskriterien für die Suchen beschrieben.

Die im vorliegenden Dossier dargestellte Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin basiert auf einer publizierten Meta-Analyse [27], die wegen der spezifischen Fragestellung des G-BA zum Endpunkt Diabetische Retinopathien aktualisiert wurde. Von einer Post-hoc-Änderung der Einschlusskriterien der Studien wurde abgesehen. Es werden Studien mit erwachsenen Patienten mit T2DM berücksichtigt. Als Prüfintervention wird eine Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag festgelegt (‚exposed‘). Die Vergleichsgruppe bildeten die Patienten in den Studienarmen mit Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention. Als Endpunkt wurde ausschließlich der Endpunkt Diabetische Retinopathien berücksichtigt, um die offene Fragestellung des G-BA zu addressieren. Es wurden RCTs mit einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen berücksichtigt. Aufgrund des abweichenden Zulassungsstatus von Sitagliptin in Japan wurden ausschließlich Studien ohne japanische Patienten berücksichtigt [27]. Ein weiteres Einschlusskriterium war der Zugang zu individuellen Patientendaten. Daher wird die Recherche eingeschränkt auf Studien, für die MSD uneingeschränkten Zugang zu individuellen Patientendaten (siehe Tabelle 4-15, E8 Uneingeschränkter Datenzugang zu individuellen Patientendaten) hat.

Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin – mit Ausnahme von E8 Uneingeschränkter Datenzugang zu individuellen Patientendaten (siehe Tabelle 4-15) – entsprechen, wurde zusätzlich eine bibliografische Literaturrecherche und eine systematische Suche in Studienregistern durchgeführt. Es werden Studien mit erwachsenen Patienten mit T2DM berücksichtigt. Als Prüfintervention wird eine Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag festgelegt (‚exposed‘). Die Vergleichsgruppe bildeten die Patienten in den Studienarmen mit Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention. Als Endpunkt wurde ausschließlich der Endpunkt Diabetische Retinopathien berücksichtigt, um die offene Fragestellung des G-BA zu addressieren. Es wurden RCTs mit einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen berücksichtigt. Aufgrund des abweichenden Zulassungsstatus von Sitagliptin in Japan wurden ausschließlich Studien ohne japanische Patienten berücksichtigt [27]. Ein weiteres

Einschlusskriterium war, dass MSD nicht Sponsor der Studie ist (siehe Tabelle 4-16, E8 KEIN Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten).

Für die systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin wurde als Prüfintervention eine Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag festgelegt (‚exposed'). Die Vergleichsgruppe bildeten die Patienten in den Studienarmen mit Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention. Als Endpunkt wurde ausschließlich der Endpunkt Diabetische Retinopathien berücksichtigt, um die offene Fragestellung des G-BA zu addressieren. Es wurden nicht randomisierte vergleichende Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen berücksichtigt. Aufgrund des abweichenden Zulassungsstatus von Sitagliptin in Japan wurden ausschließlich Studien ohne japanische Patienten berücksichtigt [27]. Ergänzt wurden diese Studien durch weitere geeignete Studien, die durch manuelle Recherche identifiziert wurden.

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.

Sowohl für Studien für den direkten Vergleich mit der zVT als auch für randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin sowie für weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien erfolgte die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“. Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (randomisierte kontrollierte Studie) wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität [28] verwendet. Die Suchstrategie für die Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suche in der MEDLINE-, EMBASE- und der Cochrane-Datenbank wurde die OVID-Plattform verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 bzw. im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Sowohl für Studien für den direkten Vergleich mit der zVT als auch für randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin sowie für weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien erfolgten die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die im Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllten und somit themenrelevant sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: 1.) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller 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 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des 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. Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für nicht randomisierte Studien entfällt, da sie nicht zielführend ist.

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)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] bzw. STROBE-Statements[6] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt mit Hilfe des CONSORT-Statements (2b bis 14). Die Beschreibung der Designs und der Methodiken der eingeschlossenen nicht randomisierten Interventionsstudien erfolgt mit Hilfe des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements (Items 1 bis 13). Falls verfügbar werden als primäre Informationsquelle die Studienberichte/-protokolle betrachtet. Es erfolgt ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Studienregistereinträge, Vollpublikationen, andere Nutzenbewertungsverfahren). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Die CONSORT- und TREND-Statements sind im Anhang 4-E hinterlegt.

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] 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.
[6] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse beziehen sich auf die Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind. Als Patientencharakteristika werden unter anderem – soweit verfügbar – das Alter, das Geschlecht, das Körpergewicht, der Body Mass Index (BMI), die Dauer der diabetischen Erkrankung, der HbA1c-Ausgangswert, die tägliche Metformindosis, die ethnische Gruppe und der Anteil an Therapieabbrechern berichtet.

Für die Studie TECOS werden ergänzend der systolische Blutdruck, die Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR), die medikamentöse antidiabetische Therapie sowie die Begleitbehandlungen kardiovaskulärer Risiken zu Studienbeginn berichtet.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität) patientenrelevant [29].

Auf die Patientenrelevanz ausgewählter Endpunkte wird im Folgenden genauer eingegangen:

Mortalität

Ein essentielles Therapieziel bei Patienten mit T2DM ist die Verringerung der Mortalität [30]. Dieser zentrale Endpunkt wird sowohl durch das IQWiG als auch den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert [31, 32].

Für die Studie TECOS wird zusätzlich der Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod“ dargestellt.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Etwa 80 % aller Typ-2-Diabetiker entwickeln in Folge ihrer Diabeteserkrankung makrovaskuläre Komplikationen, die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit dieser Patienten [30]. Bei der Behandlung des T2DM ist es somit von besonderer Relevanz, das kardiovaskuläre Risiko der betroffenen Patienten mittels der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter zu erhöhen [3, 33]. Aus diesem Grund müssen neu zugelassene Antidiabetika seit dem Jahr 2008 den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen [33]. Dazu wird das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) als kombinierter Endpunkt überprüft.

Veränderungen der Sehschärfe

Die Sehschärfe (Visus) ist eines der wichtigsten messbaren Parameter des Sehsinns [34]. Die Endpunkte reflektieren die unterschiedlichen Erkrankungssymptome der Visusbeeinträchtigung und ermöglichen damit die Beurteilung des Einflusses einer Therapie mit Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin auf diesen Endpunkt.

Im Rahmen der Studie HARMONY 3 wurde die Sehschärfe mithilfe der Snellen-Tafel bestimmt. Der Patient bekam die Anweisung, von der Snellen-Tafel Buchstaben abzulesen [35]. Diese Werte wurden für das vorliegende Dossier in Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Buchstaben konvergiert [36, 37]. Die ETDRS-Tafeln sind international die gebräuchlichste Methode zur Messung der Sehschärfe. 1 ETDRS-Linie entspricht demnach 0,1 logMAR (MAR = Kehrwert der Sehschärfe) [34]. Der Anteil an Patienten mit einer Veränderung der Sehschärfe um $\geq$ 10 ETDRS-Buchstaben bzw. $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert, wird von der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [3].

Hypoglykämien

Das essentielle Ziel einer effektiven Therapie der T2DM-Erkrankung ist die möglichst langfristige Senkung des Glukoseanteils im Blut bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen [30]. 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 [38].

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 [39, 40]. Insbesondere die Auswirkungen von schweren hypoglykämischen Ereignissen auf das kardiovaskuläre System und eine erhöhte Mortalitätsrate werden in der Literatur diskutiert [41, 42].

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 [43, 44]. 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) [45].

Schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien haben die gefährlichsten Verläufe [46]:

- Es besteht keine lineare Dosis-Wirkungs-Relation, d. h. selbst kleinste Dosen (0,5 mg Glimepirid bzw. 0,875 mg Glibenclamid) führen bei Prädisposition zu schwersten Hypoglykämien.

- Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimepirid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metabolite ist bei Nierenfunktionsstörung unvorhersehbar prolongiert.

- Es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit Arzneimitteln (Angiotensin-konvertierendes Enzym [ACE]-Hemmer, Aspirin, Fibrate, Nichtsteroidales Antirheumatikum [NSAR], Sedativa, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide).

- Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Diabetikern über Stunden und Tage wiederkehren und erfordern deshalb eine längere Nachbeobachtung.

- Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Arzneimittelinduzierte Hypoglykämien sind mit einer Vielzahl an negativen Konsequenzen assoziiert [46]:

- 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

Schlaganfällen führen, werden häufig nicht mit Diabetes 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 medizinische Hilfe erforderten

Anmerkungen zu Hypoglykämien in der Studie TECOS

Der Endpunkt „Hypogklykämien“ in der Studie TECOS ist Teil der Befristungsauflagen. Seitens des G-BA wird unter anderem ausgeführt, (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1.: *„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte symptomatische, durch Blutzuckermessung bestätigte (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien umfassen“* [26].

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde von MSD dargelegt, dass anders als bei anderen Antidiabetika, die Planungen der Studie TECOS zu einer Zeit begannen, als die Vermeidung von symptomatischen bzw. schweren Hypoglykämien in der Zulassungsstudie P024 längst belegt war. Daher wurden diese Endpunkte in der Studie TECOS nicht mehr erfasst. Erfasst wurden nur Hypoglykämien mit Fremdhilfe irgendeiner Art, unabhängig davon, ob die Fremdhilfe tatsächlich erfolgte oder nicht. Dieser Endpunkt wird allerdings im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) als nicht geeignet erachtet: *„Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden“* [47, 48].

Diabetische Retinopathien

Die diabetische Folgekomplikation Retinopathie in der Studie TECOS ist Teil der Befristungsauflagen. Seitens des G-BA wird unter anderem ausgeführt: *„Die dargestellten Ergebnisse zu Retinopathien [in der Studie TECOS], die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Sitagliptin zeigen, lassen sich hinsichtlich der Schwere und Ausprägung nicht valide beurteilen, da die Auswertungen auf den Angaben des elektronischen Patientenfragebogens basieren und keine Vorgaben einer Operationalisierung enthalten. Die Patientenrelevanz kann daher nicht abschließend beurteilt werden."* [26].

Anmerkung: Obwohl im Rahmen dieses Verfahrens als „Retinopathie" bezeichnet, handelt es sich in der Studie TECOS um Diabetische Retinopathien.

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde von MSD dargelegt, dass die Daten zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien in der Studie TECOS mit großen Unsicherheiten behaftet sind (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2). Insbesondere ist bezüglich der diabetesbedingten Netzhautbefunde (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) unklar, ob sie in dieser Form überhaupt bestanden, welchen Anteil sie am zusammengesetzten Endpunkt „Retinopathie" hatten, ob sie schon vor Einschluss in die Studie TECOS bestanden bzw. ob sie vom Patienten überhaupt bemerkt worden waren. Der Endpunkt „Retinopathie" in der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)-33-Studie [49] enthielt adjudizierte Netzhautbefunde und wurde dennoch von den Autoren der Studie als „subklinischer" Surrogat-Endpunkt bezeichnet.

Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindungen

Im Unterschied zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien erfüllt die in der Studie TECOS erhobene diabetische Folgekomplikation Erblindung nach landesspezifischer Legaldefinition die AMNOG-Anforderungen an einen patientenrelevanten Endpunkt.

Dies geht darauf zurück, dass in anderen Ländern geringere gesetzliche Anforderungen an eine Erblindung bestehen als in Deutschland: In Deutschland gilt man mit einer Sehschärfe unter 0,02, die praktisch nur noch Hell-/Dunkelwahrnehmungen ermöglicht, oder wenn das Gesichtsfeld weniger als 5 Grad beträgt, im Sinne des Gesetzes als blind. Liegt die Sehschärfe auf dem besseren Auge zwischen 0,05 und 0,02, spricht man von einer hochgradigen Sehbehinderung (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3). Wer trotz Brillen- oder Kontaktlinsenkorrektion auf dem besseren Auge höchstens 0,30, aber mehr als 0,05 erreicht, gilt in Deutschland als „sehbehindert". In anderen Ländern gilt bereits als blind, wenn die Sehschärfe auf < 0,10 gesunken bzw. das Gesichtsfeld auf < 30 Grad eingeschränkt ist.

Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien

Symptomatische Hyperglykämien sind vom IQWiG und G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V anerkannt worden [50, 51].

Anmerkungen zu Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien in der Studie TECOS

Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ in der Studie TECOS ist Teil der Befristungsauflagen. Seitens des G-BA wird unter anderem ausgeführt: „*Die Entscheidungsgründe und Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung werden für beide Behandlungsarme [der Studie TECOS] im Dossier nicht aufgeführt, weshalb auch die Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Sitagliptin zeigt, nicht abschließend bewertet werden kann. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten, ob einerseits ein Teil der eingeschlossenen Patienten gemäß den deutschen Leitlinien keine antidiabetische (gemessen am HbA1c-Wert) Therapieintensivierung benötigt hätte und andererseits ein Teil der Patienten eine weitere Eskalation der antidiabetischen Therapie nach NVL erhielt und inwiefern dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.“* [26].

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde von MSD dargelegt, dass keine differenzierteren Daten zu Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien aus TECOS vorliegen, da dieser Endpunkt rein binär (ja/nein) erfasst wurde. Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien waren auch nur dann als unerwünschtes Ereignis zu kodieren, wenn die Therapie als Folge dieses Ereignisses beendet wurde. Da auch keine Einzelfallbegründung des Arztes für oder gegen eine antidiabetische Therapieintensivierung vorliegt, lässt sich auch nicht beurteilen, welche Patienten gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zum T2DM eine antidiabetische Therapieintensivierung benötigt hatten und erhielten; benötigt hätten, aber nicht erhielten; nicht benötigt hatten und nicht erhielten bzw. nicht benötigt hätten, aber erhielten.

Selbst wenn insgesamt ca. zwei Drittel der Patienten zu Studienbeginn mit Ihrem HbA1c-Wert innerhalb des NVL- „Zielkorridors“ von 6,5 % - 7,5 % lagen, sagt dies nichts darüber aus, welcher individuelle Therapieintensivierungsbedarf bei welchem Patienten zu welchem Zeitpunkt bestand. Dazu die Definitionen aus der NVL (Hervorhebung durch die NVL [30]:

- ***„Zielwerte“*** *bzw.* ***„Zielkorridore“*** *informieren Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor. Sie werden nicht nur durch den Diabetes definiert, sondern hängen auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren ab. Dies erklärt das Bestehen unterschiedlicher Zielwerte je nach Krankheitskonstellation bzw. die Angabe von medizinisch begründeten Zielkorridoren unter Berücksichtigung der diabetesbezogenen Gesamtsituation eines Patienten (Folgeerkrankungen des Diabetes, Krankheitsentwicklung, Alter etc.).*

- *Davon zu unterscheiden ist das mit einem Patienten ausgemachte* ***„individuell vereinbarte Therapieziel“****, das im – aber auch oberhalb oder unterhalb – des medizinisch definierten Zielkorridors liegen kann. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen (weiteren Erkrankungen, Komplikationen der Behandlung etc.) als auch aus individuellen Gründen des Patienten (Präferenzen, persönliche Werte etc.) vom Zielkorridor abweichen. Es kann*

zudem in verschiedenen Lebenssituationen von Patient und Arzt neu ausgemacht werden, also sich verändern".

- ***In der vorliegenden Leitlinie werden Zielkorridore angegeben**, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert nach heutigem medizinischen Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte.*

- *Unberührt davon bleibt es übergeordnetes Ziel der Leitlinie, **primär gemeinsam mit dem Patienten** ein individuell vereinbartes Therapieziel **zu finden**".*

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 [30, 52, 53]. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der konstatiert, dass „[d]ie Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen […] im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden [muss]" [54].

Darüber hinaus präferieren Patienten mit T2DM diejenigen Therapien, welche sich nicht negativ auf das Körpergewicht auswirken [43, 55-57]. Es wird daher der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts" als relevante Nebenwirkung für Patienten mit T2DM ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [32]. Es werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, und Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, dargestellt. Zusätzlich werden die im Beschluss des G-BA zu Sitagliptin vom 1. Oktober 2013[58] und in der IQWiG-Nutzenbewertung vom 4. Oktober 2016 [48] dargestellten Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Diabetische Retinopathien, Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung) sowie häufige Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse [SOC] und Preferred Terms [PTs] (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) und häufige Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PTs (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) ergänzend dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

T2DM geht mit einem bedeutsamen Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität einher. Daher stellt der Erhalt der Lebensqualität ein wesentliches Ziel der Diabetestherapie dar [59]. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgt für die Studie P803 über den indikationsübergreifenden validierten Fragebogen EQ-5D, welcher auch häufig in der Indikation T2DM eingesetzt wird [60, 61]. Er besteht aus zwei Teilen – einem deskriptiven

System und einer visuellen Analogskala (VAS) [61]. Wie bei der Erst- und Zweiteinreichung wird die VAS dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Analysepopulationen: P024, P803, HARMONY 3

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

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

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

Die Analyse der Endpunkte Verbesserung der Sehschärfe (≥ 10 ETDRS-Buchstaben und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) (ein Ereignis zum Zeitpunkt Woche 156) und Verschlechterung der Sehschärfe (≥ 10 ETDRS-Buchstaben und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) (ein Ereignis zum Zeitpunkt Woche 156) für die Studie HARMONY 3 basiert ebenfalls auf den Daten der APaT-Population (Safety Population).

Analysepopulation: TECOS

Für die Studie TECOS basieren die Analysen der Endpunkte auf Daten aller randomisierten Patienten unabhängig davon, ob einzelne Patienten die Studienmedikation erhalten haben oder nicht (ITT-Population).

Auswertungsmethoden: P024, P803, HARMONY 3

Die Ergebnisse der Studien P024, P803 und HARMONY 3 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 Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben.

Binäre Endpunkte

Für binäre Endpunkte wird das Relative Risiko (RR) als Effektschätzer berechnet. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % bzw. ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird die Peto Odds Ratio statt des Relativen Risikos angegeben. Die p-Werte werden für das Relative Risiko bzw. für die Peto Odds Ratio mit einem unbedingten, exakten Test berechnet (CSZ-Methode) [62].

Für den Endpunkt Hypoglykämie werden die aus der Erst- und Zweitbewertung vorliegenden Ergebnisse der HbA1c-adjustierten Analysen ergänzend dargestellt, da MSD den Anteil der Tage mit Ereignis als aussagekräftiger in Bezug auf Patientenrelevanz erachtet. Für den individuellen Patienten zählt nicht nur das erste Ereignis sondern ohne eine Hypoglykämie durch den Tag zu kommen. Patientenrelevanz entsteht hier durch weitgehende Vermeidung der Wiederkehr von hypoglykämischen Ereignissen.

Für die Studie HARMONY 3 wird der Endpunkt Veränderungen der Sehschärfe im vorliegenden Dossier als binärer Endpunkt dargestellt: Ein Ereignis ist definiert als eine Veränderung der Sehschärfe um mindestens 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. In der Studie wurde der Endpunkt als kontinuierliche Variable erhoben; die Bestimmung der Sehschärfe erfolgte mithilfe der Snellen-Sehtafel, von der die Buchstaben abgelesen werden müssen [35]. Die Umrechnung der Snellen-Werte in ETDRS-Buchstaben wurde wie folgt durchgeführt [36]:

$$\frac{1{,}7 \; + \; \log 10(\frac{b}{x})}{0{,}02}$$

Hierbei entspricht „b“ dem Abstand des Patienten bis zur Snellen-Sehtafel gemessen in Metern oder Fuß und „x“ dem Abstand, bei dem der Patient den ersten Buchstaben klar sehen kann, gemessen in Metern oder Fuß. Für die Analysen werden fehlende Werte zur Sehschärfe an Woche 156 mit der Last-observation-carried-forward-Methode (LOCF) ersetzt.

Kontinuierliche Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte werden die Mittelwertdifferenz und das zugehörige 95 %-KI basierend auf einem Kovarianzanalyse (ANCOVA)-Modell mit den präspezifizierten Kovariaten berechnet.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts beruhen bei den Studien P024 und P803 auf Complete-Case-Analysen, d. h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. Hingegen wurden in der HARMONY 3-Studie fehlende Werte im Endpunkt Veränderung des Körpergewichts für die Auswertungen zu Woche 104 mit der LOCF-Methode ersetzt. Auswertungen zu Woche 156 basieren hingegen auf der Observed Case (OC)-Population.

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

Auswertungsmethoden: TECOS

Für die binären Endpunkte wird das im Beschluss des G-BA zu Sitagliptin vom 15. Dezember 2016 [63] und in der IQWiG-Nutzenbewertung vom 4. Oktober 2016 [48] dargestellte Relative Risiko als Effektschätzer übernommen. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % bzw. ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird die Peto Odds Ratio statt des Relativen Risikos angegeben. Die p-Werte werden für das Relative Risiko bzw. für die Peto Odds Ratio mit einem unbedingten, exakten Test berechnet (CSZ-Methode) [62].

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[7] 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[8] 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[9] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht

[7] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[8] *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.*
[9] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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 4.2.5.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zVT

Die Studien P024, P803 und HARMONY 3 unterscheiden sich hinsichtlich der Kontrollintervention (Glipizid, Glimepirid) und der Studiendauer (30 Wochen, 104 Wochen, 164 Wochen). Daher blieben die Meta-Analysen sowohl in der Erst- wie auch in der Zweitbewertung von Sitagliptin unberücksichtigt [48, 64]. Aus Gründen der Verfahrenseffizienz wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung dieser Meta-Analysen, mit Ausnahme des Endpunkts Diabetische Retinopathien im Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen, verzichtet.

Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen

Im vorliegenden Dossier werden die drei Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ addressiert [26]. Von der Geschäftsstelle wurden im Beratungsgespräch keine expliziten Vorgaben für die Beantwortung der Befristungauflagen gemacht [31].

Da laut Beratung zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien auch Daten über die Studie TECOS hinaus diskutiert werden sollen, werden im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 „Diabetische Retinopathien – Weitere Untersuchungen“ folgende Meta-Analysen dargestellt.

<u>Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin</u>

Diese Meta-Analyse basiert auf den aggregierten Effektschätzern der Studien P024, P803 und HARMONY 3. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in den Studien P024 und P803 wird für die Meta-Analyse die Peto Odds Ratio verwendet. Ergänzend wird ein Modell mit festen Effekten und Relativen Risiko als Effektmaß berechnet. Die Heterogenität der Studienergebnisse wird anhand des Maßes I2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität eingeschätzt [32]. Mit dieser Meta-Analyse ist eine Beurteilung dieses Endpunkts im Vergleich zur zVT möglich.

Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin

Diese Meta-Analyse basiert auf einem präspezifizierte Analysemodell [27] mit zufälligen Effekten und berücksichtigt alle in einer Studie beobachteten Ereignisse. Es modelliert das seltene Auftreten dieses Endpunkts adjustiert nach Studiengröße [65]. Der Effektschätzer ist die relative Inzidenzrate. Das Signifikanzniveau wird mittels exakter Methode ermittelt. Die exakte Methode bietet eine Möglichkeit, akkurate Ergebnisse zu erzielen, wenn die Daten keine der notwendigen Annahmen für die asymptotische Standardmethode erfüllen. Studien mit Nullereignissen bleiben jedoch wegen des Rechenalgorithmus unberücksichtigt. In 47 % der identifizierten Studien trat jedoch kein Ereignis auf. Um diese Studien zu berücksichtigen, wird für die vorliegende Nutzenbewertung eine weitere Auswertung basierend auf einem Modell nach Miettinen and Nurminen [66] stratifiziert nach Studie durchgeführt. Das Signifikanzniveau wird mittels asymptotischer Methode ermittelt. Die Ergebnisse können im Vergleich zur exakten Methoden verzerrt sein, da die zugrunde liegenden Annahmen nicht erfüllt sind. Der Effektschätzer ist das Relative Risiko. Um den Effektschätzer modellieren zu können, wird für Studien mit Nullereignissen die Mantel-Haenszel-Methode [67] mit einer Kontinuitätskorrektur angewandt.

Die Einschätzung der Heterogenität der Studienergebnisse entfällt, da in der gepoolten Meta-Analyse mit IPD die Studien als Effekt bereits im statistischen Modell berücksichtigt werden. Anders als in der Meta-Analyse basierend auf aggregierten Effekschätzern werden die Ergebnisse der Meta-Analyse basierend auf IPD auch nicht in Form von Forest-Plots dargestellt. Diese Art der Darstellung dient vornehmlich der Beurteilung der Varianz zwischen den Studien sowie der Gewichtung der einzelnen Studien in einer Meta-Analyse basierend auf aggregierten Effektschätzern.

Das IQWiG berücksichtigt bei der Nutzenbewertung Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten, sofern sie (Unter-)Fragestellungen der Nutzenbewertung, die durch Meta-Analysen auf Basis aggregierter Daten nicht ausreichend sicher beantwortet werden können, adressieren und von einer hohen Ergebnissicherheit der jeweiligen Analyse ausgegangen werden kann [32]. Aufgrund des seltenen Auftretens des Endpunkts Diabetische Retinopathien kann eine Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten die Fragestellung nicht ausreichend sicher beantworten. Da ausschließlich RCTs mit niedrigem Verzerrungspotenzial berücksichtigt werden, ist von einer hohen Ergebnissicherheit der Analyse auszugehen. Somit sind die beiden Kriterien des IQWiGs für die Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten aus 39 RCTs mit Sitagliptin erfüllt.

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.

Wie im Zweitdossier wird eine zusätzliche Auswertung für den Endpunkt „Gesamtmortalität" in der Studie P024 vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 wird festgestellt, dass einer der Todesfälle im Glipizid-Arm der Studie P024 im Studienbericht als Suizid beschrieben wird, der sich 41 Tage nach Beendigung der Studie ereignete. Dieser entstammt einer unsystematischen Nachbeobachtung aufgrund einer Entscheidung des Studienarztes und wäre bei der Auswertung gemäß der im Studienbericht vorgesehenen Operationalisierung nicht zu berücksichtigen gewesen [4]. Es wird daher eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der dieses Ereignis unberücksichtigt bleibt.

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.

Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zVT

Es werden für die Studien P024 und P803 alle patientenrelevanten Endpunkte gemäß den Anforderungen in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. MSD konnte in der Zeit nach der Zweitbewertung von Sitagliptin den Datenzugang zu der GSK-Studie über die Homepage https://www.clinicalstudydatarequest.com/ erwirken und Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier durchführen. Es wurden ausschließlich binäre Endpunkte für die Studie HARMONY 3 rekonstruiert; daher sind keine Subgruppenanalysen für kontinuierliche Endpunkte verfügbar. Für die Studie HARMONY 3 werden Post-hoc-Subgruppenanalysen nach Ethnie als Proxy für Zentrums- und Ländereffekte durchgeführt [47].

Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen

Im vorliegenden Dossier werden die drei Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ addressiert [26]. Es werden die Sugruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region aus der Studie TECOS zu den drei Befristungsauflagen vorgelegt. Für die im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellten Meta-Analysen und systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Endpunkt Diabetische Retinopathien wird von Subgruppenanalysen aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit bzw. der geringen Anzahl der beobachteten Ereignisse abgesehen.

Ergeben sich bei Betrachtung von Subgruppen keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wird überprüft, ob die Gesamtstudienergebnisse für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen den Subgruppen und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Zeigt der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$) und unterscheiden sich die Subgruppenergebnisse nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, ist es möglich, den Zusatznutzen über die Gesamtstudienergebnisse zu quantifizieren.

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[10]. 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“[11], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[12] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[13], 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[14].

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[15].

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.*

[10] *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.*
[11] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[12] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[13] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[14] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[15] *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 geeignete Studien für einen direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin (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 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P024	ja	ja	abgeschlossen	52 bzw. 104 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Glipizid 5 mg/Tag (Aufdosierung bis max. 20 mg/Tag) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P036 (Basisstudie: Phase A und B)	ja	ja	abgeschlossen	Phase A (placebo-kontrolliert): 24 Wochen Phase B (aktiv kontrolliert): 30 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg BID – Metformin 1.000 mg BID – Sitagliptin/ Metformin 50/500 mg BID – Sitagliptin/ Metformin 50/1.000 mg BID – Placebo (24 Wochen) danach Metformin 1.000 mg BID Nicht randomisierte, offene Kohorte (nur in Phase A): – Ko-Administration von Sitagliptin/ Metformin 50/1.000 mg BID
P036-10 (Extension-studie: Phase C)	nein	ja	abgeschlossen	Phase C: 50 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg BID – Metformin 1.000 mg BID – Sitagliptin/ Metformin 50/500 mg BID – Sitagliptin/ Metformin 50/1.000 mg BID – Metformin 1.000 mg BID

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P053	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P057	nein	ja	abgeschlossen	Phase A (doppelblind): 12 Wochen Phase B (offen): 40 Wochen	– Placebo (Phase A) danach Sitagliptin 50 mg QD (Aufdosierung bis 100 mg QD; Phase B) – Sitagliptin 50 mg QD (Phase A) danach Sitagliptin 50 mg QD (Aufdosierung bis 100 mg QD; Phase B) Basismedikation (in beiden Armen): Metformin
P066	nein	ja	abgeschlossen	32 Wochen	– Sitagliptin/ Metformin 50/500 mg BID (Aufdosierung bis 50/1.000 mg BID) – Pioglitazon 30 mg QD (Aufdosierung bis 45 mg QD)
P068	nein	ja	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 28 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD – Pioglitazon (15 mg QD – 30 mg QD) Phase B: – Festkombination Sitagliptin/ Metformin (50/500 mg BID – 50/1.000 mg BID) – Pioglitazon 45 mg QD

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P074	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin (500 oder 850 mg BID) – Placebo + Metformin (500 oder 850 mg BID)
P078	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Diät – Sitagliptin 100 mg QD + Diät + Bewegung Basismedikation: Metformin
P079	nein	ja	abgeschlossen	Phase A: 18 Wochen Phase B: 26 Wochen	– Sitagliptin/ Metformin 50/500 mg BID (Aufdosierung bis 50/1.000 mg BID) – Metformin 500 mg BID (Aufdosierung bis 1.000 mg BID) Begleitmedikation (ab Phase B): weitere Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Meglitinide, Thiazolidindione oder eine Kombination)
P082 TECOS	nein	ja	abgeschlossen	ca. 3 Jahre	– Sitagliptin 50 oder 100 mg QD (in Abhängigkeit von der Nieren-funktion) – Placebo Therapie zusätzlich zu einer unzureichenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P121	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 500 mg BID – Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 850 mg BID – Metformin 500 mg BID – Metformin 850 mg BID – Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P136	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Placebo – Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 500 mg QD – Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 250 mg BID
P158	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin – Individuelle Standardbehand-lung, jedoch Behandlung mit einem DPP-4-Hemmer ausgeschlossen
P189	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 850 mg BID – Metformin (500 mg TID bis 850 mg BID) – Metformin (850 mg BID) + beliebiges orales Antidiabetikum, außer DPP-4

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P202	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	– Sitagliptin/ Metformin 50/500 mg BID (Aufdosierung bis 50/1.000 mg BID) – Glimepirid 1 - 6 mg QD
P211	nein	ja	abgebrochen	Phase A (placebo-kontrolliert): 16 Wochen Phase B (aktiv kontrolliert): 38 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Atorvastatin) – Phase A Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Glimepirid) + Atorvastatin 80 mg/Tag – Phase B – Atorvastatin 80 mg/Tag + Placebo (Sitagliptin) – Phase A Glimepirid (max. 6 mg/Tag) + Placebo (Sitagliptin) + Atorvastatin 80 mg/Tag – Phase B – Sitagliptin 100 mg QD + Atorvastatin 80 mg/Tag – Phase A Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Glimepirid) + Atorvastatin 80 mg/Tag – Phase B Alle Patienten erhielten Metformin ≥ 1.500 mg/Tag bereits vor der Studie über die gesamte Studiendauer hinweg.

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P262[a]	nein	ja	abgeschlossen	1 Monat (Ramadan)	– Sitagliptin 100 mg QD +/- Metformin – Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) +/- Metformin
P263[a]	nein	ja	abgeschlossen	1 Monat (Ramadan)	– Sitagliptin 100 mg QD +/- Metformin – Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) +/- Metformin
P266	nein	ja	abgebrochen	16 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Simvastatin 40 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Sitagliptin/ Simvastatin 100/40 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Notfalltherapie mit Glimepirid 1 - 6 mg/Tag für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten.
P331	nein	ja[b]	abgeschlossen	4 Wochen	– Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 1.000 mg BID – Placebo + Metformin 1.000 mg BID

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P333	nein	nein[c]	laufend	6 Jahre	– Glimepirid 1 - 8 mg + Metformin 1.000-2.000 mg/Tag – Sitagliptin 25 - 100 mg + Metformin 1.000 – 2.000 mg/Tag – Liraglutid 0,6 - 1,8 mg + Metformin 1.000 – 2.000 mg/Tag – Glargin + Metformin 1.000 – 2.000 mg/Tag
P365	nein	ja[b]	abgeschlossen, Publikation wird erstellt	24 – 26 Wochen	Im Krankenhaus: – Sitagliptin 50 - 100 mg QD + Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) + schnellwirksames Insulinanalogon (Lispro, Aspart oder Glulisin) falls erforderlich – Basis-Bolus-Therapie mit Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) und schnellwirksamem Insulinanalogon vor dem Essen + schnellwirksames Insulinanalogon falls erforderlich Nach Krankenhaus-entlassung: – Entlassung mit HbA1c ≤ 7 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1.000 mg BID) – Entlassung mit

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					HbA1c zwischen 7 % und 9 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1.000 mg BID) + Glargin 50 % (Dosisanpassung war möglich) – Entlassung mit HbA1c > 9 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1.000 mg BID) + Glargin 80 % (Dosisanpassung war möglich)
P366	nein	ja[b]	abgeschlossen, Publikation wird erstellt	20 Wochen	2-phasige Cross-over Studie: – Sitagliptin oder Placebo (8 Wochen) – Auswaschphase (4 Wochen) – Sitagliptin oder Placebo (8 Wochen) Begleitmedikation: Metformin
P370	nein	ja[b]	abgebrochen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie zusätzlich zur bereits bestehenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P374	nein	ja[b]	laufend	3 Monate	– Sitagliptin 100 mg/Tag – Glimepirid 2 mg/Tag Begleitmedikation mit Metformin 500 – 2.000 mg/Tag war möglich.

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P380	nein	ja[b]	abgebrochen	Phase A (doppelblind): 16 Wochen Phase B (offen): 16 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 50 mg QD/BID – Gliclazid bis 160 mg BID Phase B: – Sitagliptin 50 mg QD/BID Begleitmedikation mit Metformin war möglich.
P381	nein	ja[b]	abgebrochen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg – Placebo Begleitmedikation mit anderen oralen Antidiabetika war erforderlich.
P403	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag +/- Glimepirid 1 - 6 mg QD (ab Woche 12) – Liraglutid (0,6 - 1,8 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P801	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Rosiglitazon 8 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P803	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Glimepirid (1 - 6 mg/Tag) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P821	nein	ja[b]	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo (4 Wochen) – Auswaschphase (4 Wochen) – Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo (4 Wochen) Begleitmedikation mit Metformin war erforderlich.
P823	nein	nein[c]	laufend	11 Tage	– Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo (2 Tage) +/- Metformin – 7 Tage Auswaschphase – Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo (2 Tage) +/- Metformin
P826	nein	ja[b]	abgebrochen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg – Glimepirid 1 - 6 mg Begleitmedikation mit Metformin war erforderlich.
P838	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Dapagliflozin 5 mg QD (Aufdosierung bis 10 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P839	nein	ja[b]	laufend	28 Tage	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie konnte zu Diät alleine oder zusätzlich zu bis zu zwei oralen antihyperglykämischen Therapien erfolgen (inkl. Insulin; allerdings sollte die Dosis so stabil wie möglich gehalten werden).

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P848	nein	ja	abgeschlossen	20 Wochen	– Sitagliptin 100 mg + Metformin (Aufdosierung bis 2.000 mg BID) – Placebo + Metformin (Aufdosierung bis 2.000 mg BID)
P856	nein	ja[b]	laufend	1 Woche	– Sitagliptin – Placebo Begleitmedikation mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin war möglich.
P859	nein	ja[b]	abgebrochen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Begleitmedikation mit Insulin, Metformin, SGLT-2 Inhibitoren, Glinide oder Glitazone (als Mono- oder Kombinationstherapie) war erforderlich.
MK-3102-P026[d]	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Omarigliptin 25 mg QW + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Notfalltherapie mit Glimepirid 1 - 6 mg/Tag für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten.

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
MK-0893-P015[e]	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	– MK-0893 40 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Metformin) – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 1.000 mg BID + Placebo (MK-0893) – MK-0893 40 mg QD + Metformin 1.000 mg BID + Placebo (Sitagliptin)
MK-8835-P005[f]	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Ertugliflozin 5 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Ertugliflozin 15 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Sitagliptin 100 mg QD + Ertugliflozin 5 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Sitagliptin 100 mg QD + Ertugliflozin 15 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Notfalltherapie mit Glimepirid oder Insulin für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten.

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

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
087-00	nein	ja[b]	abgebrochen	1 Monat	– Einzeldosis Sitagliptin (zu Woche 0) gefolgt von Einzeldosis Placebo (zu Woche 4) – Einzeldosis Placebo (zu Woche 0) gefolgt von Einzeldosis Sitagliptin (zu Woche 4) Metformin als Begleitmedikation war möglich.
107-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	13 Wochen	4-phasige Cross-over Studie: – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg - 2.000 mg – Sitagliptin 100 mg + Metformin 500 mg – 2.000 mg – Placebo
119-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	36 Wochen (6 Wochen für jede Phase; dazwischen jeweils 4 Wochen Auswasch-phase)	4-phasige Cross-over-Studie: – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 1.000 mg BID – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 1.000 mg BID – Placebo

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
159-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	17 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD (8 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (1 Woche) und Placebo-Phase (8 Wochen) – Placebo (8 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (1 Woche) und einer Sitagliptin-Phase (8 Wochen) Metformin als Begleitmedikation war möglich.
160-00	nein	ja[b]	abgebrochen	14 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin – Pioglitazon + Sulfonylharnstoff + Metformin – Pioglitazon
171-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	16 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Glutamin 15 g BID – Sitagliptin 100 mg QD – Glutamin 15 oder 30 g – Diät ohne Pharmakotherapie Metformin als Begleitmedikation war möglich.

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
172-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	4 Wochen	– Metformin 850 mg BID oder Placebo (7 Tage) mit Sitagliptin oder Placebo an Tag 5 und 8 – 14 Tage Auswaschphase – Metformin 850 mg BID oder Placebo (7 Tage) mit Sitagliptin oder Placebo an Tag 5 und 8
173-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	4 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin – Glimepirid 2 mg + Metformin
210-00	nein	nein[c]	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Tocilizumab – Placebo oder Placebo aber ohne körperliche Aktivität Begleitmedikation mit Metformin war möglich.
406-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	16 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD (6 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (4 Wochen) und einer Placebo-Phase (6 Wochen) – Placebo (6 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (4 Wochen) und einer Sitagliptin-Phase (6 Wochen) Begleitmedikation mit Metformin war möglich.

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
a: Die Studien P262 und P263 haben das gleiche Studiendesign, wurden aber unter verschiedenen Protokollen in unterschiedlichen Ländern durchgeführt. b: Finanzieller Sponsor. c: Investigator Initiated Study. d: Diese Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK-3102. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin + Metformin beinhaltet, wird diese Studie hier aufgeführt. e: Diese Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK-0893. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin + Metformin beinhaltet, wird diese Studie hier aufgeführt. f: Diese Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK-8835. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin + Metformin beinhaltet, wird diese Studie hier aufgeführt. *3 Studien aus der Studienliste der Ersteinreichung sind in folgender Liste nicht mehr dargestellt, da diese Studien keine Patienten im untersuchten Anwendungsgebiet enthalten oder keine RCTs sind. BID: zweimal täglich; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; QD: einmal täglich; QW: einmal wöchentlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Sodium/Glucose-Cotransporter-2; TID: dreimal täglich					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-18 ist der 10. Juli 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-18 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P015	Vergleichsintervention
P020	Studientyp
P036	Vergleichsintervention
P036-10	Vergleichsintervention
P053	Vergleichsintervention
P057	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
P066	Vergleichsintervention
P068	Vergleichsintervention
P074	Vergleichsintervention
P078	Vergleichsintervention
P079	Vergleichsintervention

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
TECOS	Vergleichsintervention
P121	Vergleichsintervention
P136	Vergleichsintervention
P158	Vergleichsintervention
P189	Vergleichsintervention
P202	Vergleichsintervention
P211	Vergleichsintervention
P262	Behandlungsdauer
P263	Behandlungsdauer
P266	Vergleichsintervention
P331	Vergleichsintervention
P333	Patientenpopulation
P365	Vergleichsintervention in Phase B
P366	Vergleichsintervention
P370	Patientenpopulation
P374	Behandlungsdauer
P380	Vergleichsintervention
P381	Vergleichsintervention
P403	Vergleichsintervention
P801	Vergleichsintervention
P821	Vergleichsintervention
P823	Vergleichsintervention
P826	Behandlungsdauer
P838	Vergleichsintervention
P839	Vergleichsintervention
P848	Vergleichsintervention
P856	Vergleichsintervention
P859	Vergleichsintervention
MK-3102-P026	Vergleichsintervention
MK-0893-P015	Vergleichsintervention
MK-8835-P005	Vergleichsintervention
MK-8835-P006	Vergleichsintervention
MK-8835-P016	Vergleichsintervention
065-00	Vergleichsintervention
069-00	Vergleichsintervention

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
087-00	Vergleichsintervention
107-00	Vergleichsintervention
119-00	Vergleichsintervention
159-00	Vergleichsintervention
160-00	Vergleichsintervention
171-00	Vergleichsintervention
172-00	Patientenpopulation
173-00	Behandlungsdauer
210-00	Vergleichsintervention
406-00	Vergleichsintervention

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die im Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Juli 2018 in der MEDLINE-, EMBASE- und der Cochrane- Datenbank über die Suchoberfläche Ovid durchgeführt.

Die Suche nach Studien mit Sitagliptin ergab insgesamt 4.250 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 1.126) wurden die verbleibenden

3.124 Publikationen gemäß den im Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-13) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstract wurden 3.094 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 30 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von diesen erfüllten sechs Publikationen, die sich auf drei relevante Studien beziehen, die Einschlusskriterien Abbildung 4-3.

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

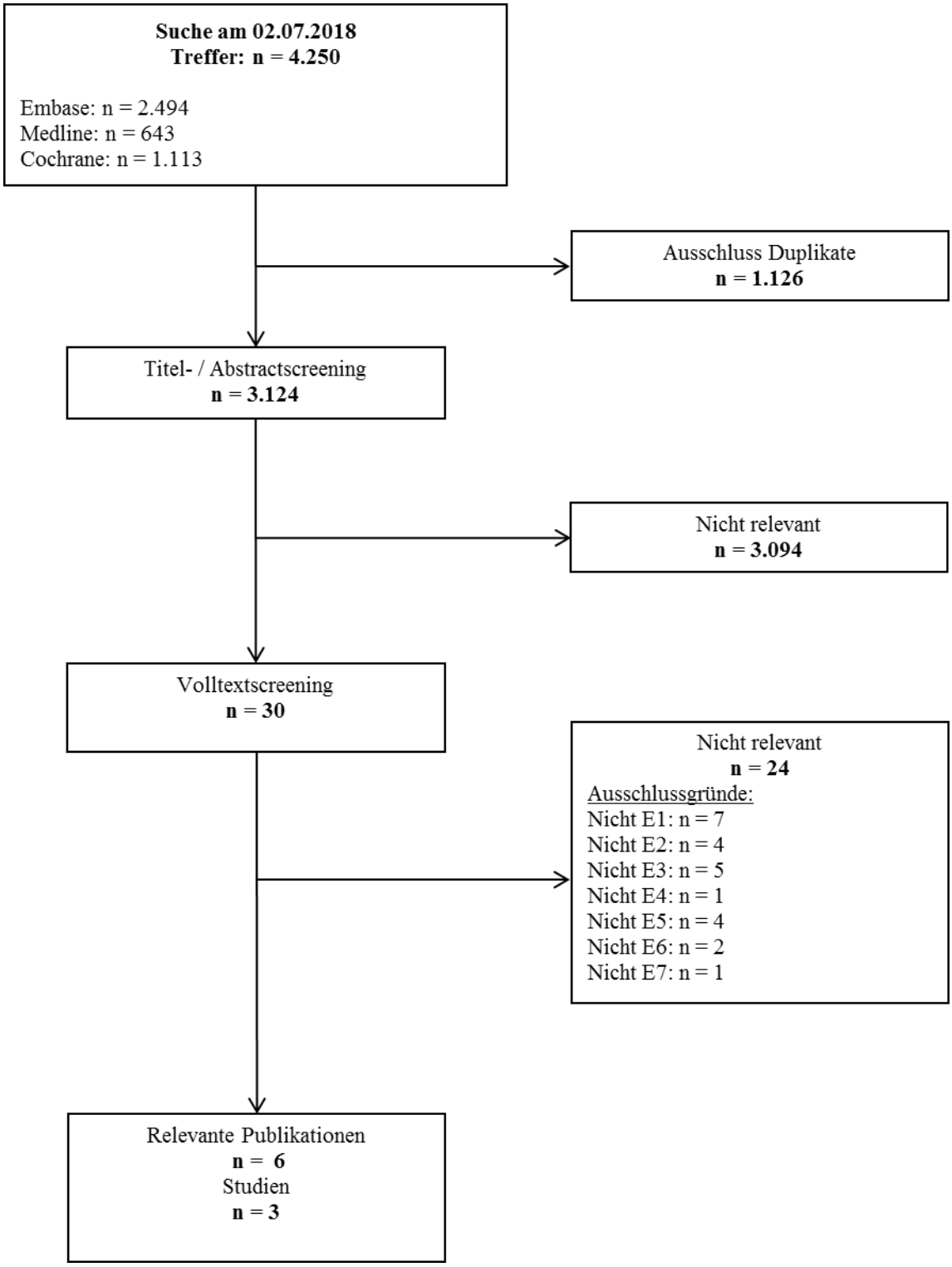


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-18) 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. Juli 2018 in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien im Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-13) auf ihre Relevanz bewertet.

Die Suche in den Studienregistern lieferte 14 relevante Treffer, die sich zum Teil auf die gleichen Studien beziehen. Es wurden drei relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-20).

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

Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
P024	ClinicalTrials.gov [68] EU Clinical Trials Register [69] ICTRP Search Portal [70, 71] PharmNet.Bund [72]	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
P803	ClinicalTrials.gov [73] EU Clinical Trials Register [74] ICTRP Search Portal [75, 76] PharmNet.Bund [77]	ja	ja	abgeschlossen
HARMONY 3	ClinicalTrials.gov [78] EU Clinical Trials Register [79] ICTRP Search Portal [80, 81]	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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 4-20 ist der 02. Juli 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 4-21: 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						
-	-	-	-	-	-	-
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
P024	ja	ja	nein	ja [82]	ja [68-72]	ja [83-86]
P803	nein	ja	nein	ja [87]	ja [73-77]	ja [88]
HARMONY 3	nein	nein	ja	ja [35]	ja [78-81]	ja [89, 90]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
P024	- Phase III - RCT - aktiv kontrolliert - parallel - doppelblind - double-dummy - multinational	Erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre), deren T2DM nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10,0 %).	Sitagliptin 100 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 588) Glipizid 5 – 20 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 584)	Screening: 1 Woche Metformindosis-Titrierungs-/ Stabilisierungs-Phase (Metformin-Monotherapie ≥ 1.500 mg/Tag): bis zu 16 Wochen Placebo-Run-in: 2 Wochen Behandlung: 104 Wochen Telefon-Follow-up: 2 Wochen nach Behandlungsende	178 Zentren in 36 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Dänemark, Frankreich, Finnland, Hongkong, Italien, Kolumbien, Kroatien, Litauen, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Puerto Rico, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 10/2004 – 05/2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Werts <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtmortalität Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
P803	- Phase III - RCT - aktiv kontrolliert - parallel - doppelblind - double-dummy - multinational	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), deren T2DM nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert zwischen ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %).	Sitagliptin 100 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 516) Glimepirid 1 - 6 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 519)	Screening: 2 Wochen Placebo-Run-in: 2 Wochen Behandlung: 30 Wochen Telefon-Follow-up: 2 Wochen nach Behandlungsende	109 Zentren in 22 Ländern: Brasilien, Chile, Costa Rica, Deutschland, Dänemark, Ecuador, Frankreich, Guatemala, Indien, Italien, Kolumbien, Korea, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Österreich, Panama, Peru, Polen, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich 06/2008 – 10/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Werts <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtmortalität Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HARMONY 3	- Phase III - RCT - placebo- und aktiv kontrolliert - parallel - doppelblind - multizentrisch	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), deren T2DM nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 %).	Sitagliptin 100 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 313) Glimepirid 2 - 4 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 317) Albiglutid 30 - 50 mg/Woche + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 315)[a] Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 104)[a]	Screening: ca. 2 Wochen Run-in/ Stabilisierung: 4 Wochen Behandlung: 156 Wochen Nachbeobachtung: 8 Wochen	289 Zentren in zehn Ländern: Deutschland, Hongkong, Mexiko, Peru, Philippinen, Russland, Spanien, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich 02/2009 – 03/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Werts <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtmortalität Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse

a: Der Arm ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sitagliptin + Metformin**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
P024	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (Dosisanpassung analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥ 110 mg/dl (6,11 mmol/l) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥ 110 mg/dl (6,11 mmol/l) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung vorlag. Die Maximaldosis war 20 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden) + Sitagliptin-Placebo	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin wurden abgesetzt. Jeder randomisierte Patient erbrachte in der "Run-in-Phase" einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät, Bewegung und Metformin ≥ 1.500 mg/Tag. Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten (inkl. Placebo-Run-in [2 Wochen]).
P803	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glimepirid-Placebo (Dosisanpassung analog zum Glimepirid-Verum-Arm)	Glimepirid (Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosisanpassungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden) + Sitagliptin-Placebo	Stabile Metformindosis (≥ 1.500 mg/Tag) über mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn. Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten (inkl. Placebo-Run-in [2 Wochen].

Studie	**Sitagliptin + Metformin**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
HARMONY 3	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glimepirid-Placebo (Dosisanpassung analog zum Glimepirid-Verum-Arm)	Glimepirid 2 mg/Tag (bei Bedarf Dosisanpassung auf 4 mg ab Woche 4 nach Randomisierung) + Sitagliptin-Placebo	Metformin für mindestens 3 Monate vor Screening; stabile Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag für mindestens 8 Wochen vor Randomisierung Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten *Bedarfsmedikation:* Zugabe einer Notfall-medikation (andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Metformin, wenn vordefinierte Kriterien der Hyperglykämie erfüllt waren.
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	**P024**		**P803**		**HARMONY 3**	
	Sitagliptin + Metformin N = 588	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 584**	**Sitagliptin + Metformin N = 516**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 519**	**Sitagliptin + Metformin N = 313**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 317**
Geschlecht, n (%)						
Männlich	336 (57,1)	358 (61,3)	284 (55,0)	279 (53,8)	144 (46,0)	162 (51,0)
Weiblich	252 (42,9)	226 (38,7)	232 (45,0)	240 (46,2)	169 (54,0)	155 (49,0)
Alter (Jahre)						
Mittelwert (SD)	56,8 (9,3)	56,6 (9,8)	56,3 (9,7)	56,2 (10,1)	54,0 (10,0)	54,0 (10,0)
Median (Spannweite)	57,0 (22,0-78,0)	57,0 (23,0-79,0)	57,0 (24,0-83,0)	57,0 (25,0-80,0)	54,3 (24,0-84,0)[b]	54,4 (28,0-82,0)[c]
Körpergewicht (kg)						
Mittelwert (SD)	89,5 (17,4)	89,7 (17,5)	80,6 (15,2)	82,0 (16,7)	90,3 (19,1)	91,8 (20,4)
BMI (kg/m^2)						
Mittelwert (SD)	31,2 (5,0)[d]	31,3 (5,2)	29,7 (4,5)	30,2 (4,4)	32,5 (5,4)	32,5 (5,5)
Diabetesdauer (Jahre)						
Mittelwert (SD)	6,5 (6,1)[d]	6,2 (5,4)	6,8 (4,6)	6,7 (4,8)	5,8 (4,8)	6,0 (4,8)
HbA1c-Ausgangswert (%)						
Mittelwert (SD)	7,7 (0,9)[e]	7,6 (0,9)[f]	7,5 (0,7)	7,5 (0,8)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)
HbA1c-Ausgangswert (Kategorie) , n (%)						
< 8,0	375 (63,8)	381 (65,2)	394 (76,4)	380 (73,2)	160 (53,0)[b]	146 (47,6)[c]
≥ 8,0	211 (35,9)	201 (34,4)	122 (23,6)	139 (26,8)	142 (47,0)[b]	161 (52,4)[c]
Unbekannt	2 (0,3)	2 (0,3)	-	-	-	-
Tägliche Metformindosis (mg)						
Mittelwert (SD)	1980,4 (465,5)[d]	1943,3 (452,4)	1814,1 (448,8)[g]	1840,4 (468,9)[h]	1834,3 (616,28)	1816,9 (373,09)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Charakteristikum	**P024**		**P803**		**HARMONY 3**	
	Sitagliptin + Metformin N = 588	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 584**	**Sitagliptin + Metformin N = 516**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 519**	**Sitagliptin + Metformin N = 313**	**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N = 317**
Ethnische Gruppe, n (%)						
Kaukasisch	432 (73,5)	434 (74,3)	297 (57,6)	298 (57,4)	225 (74,5)[b]	220 (71,7)[c]
Asiatisch	50 (8,5)	49 (8,4)	109 (21,1)	111 (21,4)	20 (6,6)[b]	16 (5,2)[c]
Schwarz/afroamerikanisch	41 (7,0)	35 (6,0)	6 (1,2)	6 (1,2)	35 (11,6)[b]	39 (12,7)[c]
Andere	65 (11,1)	66 (11,3)	104 (20,2)	104 (20,0)	22 (7,3)[b]	32 (10,4)[c]
Therapieabbrecher[i], n(%)						
ja	333 (56,6)	320 (54,8)	48 (9,3)	51 (9,8)	112 (35,8)	116 (36,6)

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurden drei aktiv kontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Studien (RCT) identifiziert (P024, P803 und HARMONY 3), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin in Kombination mit Metformin versus Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin untersuchen. Zu den Studien P024 und P803 liegen Studienberichte, die ergänzenden statistischen Analysepläne zur Auswertung der symptomatischen Hypoglykämien sowie Vollpublikationen vor, die in Modul 5 angefügt sind. Für Studie P024 liegen zwei Studienberichte vor: Der erste Studienbericht (P024v1) berichtet die Ergebnisse vom Studienzeitraum 0 bis 52 Wochen, der zweite (P024) die Ergebnisse vom Studienzeitraum 0 bis 104 Wochen. Im vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse der Extensionstudie P024 (104 Wochen) zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Für die Studie HARMONY 3 liegen der 2- und 3-Jahres-Studienbericht, eine Vollpublikation sowie zwei Nutzenbewertungsverfahren vor [91-94]. Die Dokumente sind im Modul 5 abgelegt. MSD konnte in der Zeit nach der Zweitbewertung von Sitagliptin den Datenzugang zu der GSK-Studie über die Homepage https://www.clinicalstudydatarequest.com/ erwirken und weitere Analysen zum Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien sowie Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier durchführen. Die Analysen wurden zum 30. April 2018 abgeschlossen; ein ergänzender Analysebericht ist im Modul 5 abgelegt. Im vorliegenden Dossier werden die 3-Jahres-Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Nachfolgend werden die wichtigsten Merkmale der Studien kurz aufgeführt:

Studiendesign und Studienziele

Die Studien P024 und P803 waren jeweils aktiv kontrollierte, randomisierte, doppelblinde (double dummy), klinische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin im direkten Vergleich mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit T2DM, die unter einer Metformintherapie nur unzureichend eingestellt waren. Die Studie P803 wurde im Hinblick auf eine Nutzenbewertung in Deutschland initiiert, um bereits vorhandene Evidenz aus der Zulassungsstudie P024 zu bestätigen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 insgesamt 104 Wochen, während sie in Studie P803 30 Wochen betrug.

Die Studie HARMONY 3 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie, die aus vier Studienarmen bestand. Ziel der HARMONY 3 Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin in Kombination mit Albiglutid im Vergleich zu Metformin plus Sitagliptin oder Metformin plus Glimepirid oder Metformin plus Placebo. Untersucht wurden Patienten mit T2DM, die unter einer Metformintherapie nur unzureichend eingestellt waren. Für die vorliegende

Nutzenbewertung waren zwei der vier Studienarme relevant: der Sitagliptin + Metformin- und der Glimepirid + Metformin-Arm.

In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥ 110 mg/dl (6,11 mmol/l) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥ 110 mg/dl (6,11 mmol/l) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung vorlag. Die Maximaldosis war 20 mg/Tag [95].

In der Studie P803 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid. Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosiserhöhungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag [96].

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

In den Studien P024 und P803 konnte während der gesamten Studiendauer die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden. Die HbA1c-Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren im gesamten Zeitverlauf gering. Beide Studien erreichten ihr primäres Studienziel, die Nichtunterlegenheit der HbA1c-Senkung im Vergleich zum jeweiligen Sulfonylharnstoff (Tabelle 4-25).

In der Studie HARMONY 3 erfolgten im Falle eines hyperglykämischen Notfalls eine Dosisanpassung der Studienmedikation oder die Zugabe einer Notfallmedikation (andere Antidiabetika) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Metformin. Nach Beendigung der Notfallmedikation führten die Patienten ihre Studienmedikation bis zum Ende der Studie fort. Zu Woche 104 wie auch zu Woche 156 zeigt sich in der Studie HARMONY 3 eine vergleichbare HbA1c-Senkung in den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: HbA1c-Senkung, Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

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

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (P024: All Patients as Treated, P803: Full Analysis Set)

d: ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, vorheriger antihyperglykämischer Therapiestatus (nur P024), Ländereffekt (nur P803) und HbA1c-Ausgangswert

ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden in P024, P803 und HARMONY 3 Patienten mit T2DM und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer Metformin-Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag). In der Zulassungsstudie P024 wurden Patienten randomisiert, die zwischen 18 und 78 Jahre alt waren und einen HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10 % aufwiesen. Jeder randomisierte Patient erbrachte in der Run-in-Phase einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät, Bewegung und Metformin ≥ 1.500 mg/Tag. In die Studie P803 wurden Patienten randomisiert, die ≥ 18 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 % hatten. Alle Patienten hatten eine unzureichende Blutzuckerkontrolle nach einer mindestens 12-wöchigen Monotherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg/Tag. In die Studie HARMONY 3 wurden Patienten randomisiert,

die ≥ 18 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 % hatten. Alle Patienten hatten eine unzureichende Blutzuckerkontrolle vor Randomisierung. In allen drei Studien waren die Krankheitsdauer, das Alter der Patienten bei Randomisierung, der HbA1c-Ausgangswert sowie der Body Mass Index vergleichbar (Tabelle 4-25).

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

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

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

II. Von September 2016 bis August 2017 wurden ca. 20 % der Patienten mit T2DM in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt; (zur Methodik siehe Abschnitt 3.3.6 in Modul 3 B).

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 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-morta-lität	Schwere Kardiovas-kuläre Ereignisse	Verän-derung der Seh-schärfe	Hypo-gly-kämien	Verände-rung des Körper-gewichts	Unerwün-schte Ereignisse	Gesund-heits-bezogene Lebensqualität
P024	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein
P803	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
HARMONY 3	ja	nein	ja	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.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
P024	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 14 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten. Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.
P803	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 14 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten. Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.
HARMONY 3	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis mindestens Woche 104, auftraten (Ergebnisse zu Woche 104). Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 56 Tage nach Ende der Behandlungszeit auftraten (Ergebnisse zu Woche 164). Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P024	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Es ist davon auszugehen, dass eine Adjudizierung der Todesfälle durch ein unabhängiges Endpunktkomitee keinen Einfluss auf diesen Endpunkt hat [97]. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist somit als niedrig einzustufen.

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

Im Folgenden werden die Einzelstudienergebnisse zur Gesamtmortalität getrennt dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin statistisch signifikant weniger Todesfälle auf (Peto Odds Ratio = 0,21; 95 %-KI: [0,06; 0,77]; p = 0,019). Die Todesfälle unter Sulfonyl-harnstoff + Metformin traten über den gesamten Zeitraum auf (Tag 45, 357, 410, 530, 554, 658, 709 und 777) und waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs. In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen ein Todesfall unter Glimepirid + Metformin auf, während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde. In der Studie HARMONY 3 trat innerhalb von 104 Wochen insgesamt ein Todesfall unter Sitagliptin + Metformin und drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf; innerhalb von 164 Wochen traten insgesamt zwei Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und sechs Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 wird festgestellt, dass einer der Todesfälle im Glipizid-Arm der Studie P024 im Studienbericht als Suizid beschrieben wird, der sich 41 Tage nach Beendigung der Studie ereignete. Dieser entstammt einer unsystematischen Nachbeobachtung aufgrund einer Entscheidung des Studienarztes und wäre bei der Auswertung gemäß der im Studienbericht vorgesehenen Operationalisierung nicht zu berücksichtigen gewesen [4]. Daher wird eine zusätzliche Auswertung vorgenommen, um die Robustheit der Ergebnisse im Erstdossier zu untersuchen. Selbst ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipizid-Arm der Studie P024, traten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin signifikant weniger Todesfälle auf (Peto Odds Ratio = 0,22; 95 %-KI: [0,05; 0,88]; p = 0,033) (siehe Tabelle 4-31). In der Zweitbewertung wurde vom IQWiG angemerkt, dass in der vorliegenden Datensituation, das Relative Risiko und nicht das Peto Odds Ratio (POR) wie in der Erstbewertung dargestellt werden sollte: „*Für die Verwendung des POR müssen neben den Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe weitere Bedingungen erfüllt sein. Unter anderem muss das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in Tabelle III in Brockhaus 2014* [98] *angegebenen maximalen Effektstärken liegen, was im vorliegenden Fall nicht gegeben ist*.“ [48]. Trotz dieser methodischen Änderung und ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipizid-Arm der Studie P024 bleibt für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin bestehen (RR= 0,14; 95 %-KI: [0,02; 1,15]; p = 0,033).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (ohne Suizid in der Nachbeobachtungszeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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.

Die Studien P024, P803 und HARMONY 3 unterscheiden sich hinsichtlich der Kontrollintervention (Glipizid, Glimepirid) und Studiendauer (30 Wochen, 104 Wochen, 164 Wochen). Daher blieben die Meta-Analysen sowohl in der Erst- wie auch in der Zweitbewertung von Sitagliptin unberücksichtigt [48, 64]. Aus Gründen der Verfahrenseffizienz wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung dieser Meta-Analysen verzichtet.

Wie in der Erst- und Zweiteinreichung wird jedoch ergänzend die gepoolte Analyse basierend auf den individuellen Patientendaten durchgeführt, um den zeitlichen Verlauf der Ereignisse mittels kumulativer Inzidenzkurve darzustellen. Abbildung 4-4 zeigt, dass die Ereignisse in den Studien P024 und P803 über den gesamten Studienzeitraum verteilt auftraten; eine Häufung zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nicht zu beobachten.

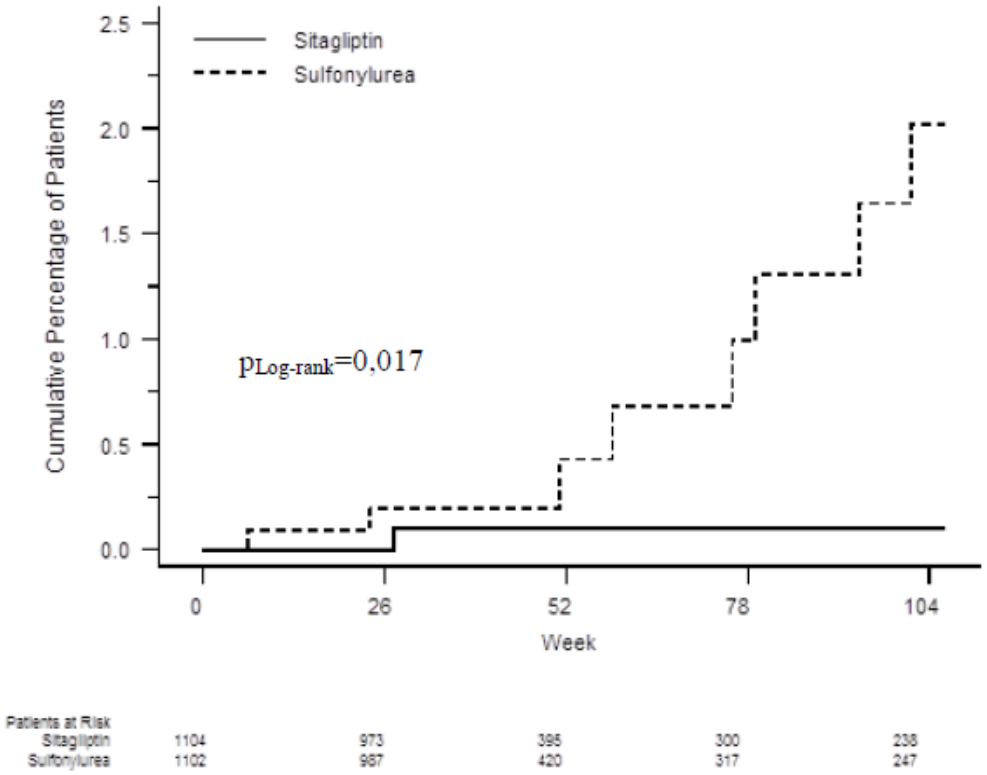


Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P024 und P803 für den Endpunkt Gesamtmortalität (Kumulative Inzidenzkurven)

4.3.1.3.1.2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Studie	Operationalisierung
P024	Der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systems. Diese Operationalisierung enthält im Vergleich zu der von der FDA später vorgeschlagenen Operationalisierung des Sicherheitsendpunkts „FDA-defined costum major adverse events“ fünf zusätzliche Preferred Terms des MedDRA Systems (siehe Tabelle 4-33). Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet.
P803	Der Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systems. Diese Operationalisierung enthält im Vergleich zu der von der FDA später vorgeschlagenen Operationalisierung des Sicherheitsendpunkts „FDA-defined costum major adverse events“ fünf zusätzliche Preferred Terms des MedDRA Systems (sieheTabelle 4-33). Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet.
FDA: Food and Drug Administration; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.	

Die im vorliegenden Dossier berichteten Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen der FDA-Definition und damit einem international akzeptierten kardiovaskulären Sicherheitsendpunkt [99]. In den Studien P024 und P803 wurde ein einzelnes Ereignis (sudden cardiac death) einem dieser fünf zusätzlichen Begriffe zugeordnet. Dieses Ereignis wird jedoch nach FDA über das Kriterium "kardiovaskulärer Tod" erfasst, so dass beide Operationalisierungen identische Ergebnisse liefern. Die Operationalisierung entspricht der Erst- und Zweiteinreichung. Für die Studie HARMONY 3 liegt keine vergleichbare Operationalisierung vor.

Tabelle 4-33: A priori spezifizierte Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems zur Operationalisierung des Endpunkts Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Preferred Term	Sitagliptin (major adverse cardiovascular events) [27]	FDA-defined costum major adverse cardiovascular events [99]
Basal ganglia infarction	X	
Sudden cardiac death	X[a]	
Acute myocardial infarction	X[a]	X
Basilar artery thrombosis	X	X

Preferred Term	**Sitagliptin (major adverse cardiovascular events)** [27]	**FDA-defined costum major adverse cardiovascular events** [99]
Brain stem infarction	X	X
Brain stem stroke	X	X
Brain stem thrombosis	X	X
Carotid arterial embolus	X	X
Coronary bypass thrombosis	X	
Carotid artery thrombosis	X	X
Cerebellar infarction	X	X
Cerebral artery embolism	X	X
Cerebral artery thrombosis	X	X
Cerebral infarction	X	X
Cerebral thrombosis	X	X
Cerebrovascular accident	X[a]	X
Coronary artery thrombosis	X	X
Embolic cerebral infarction	X	X
Embolic stroke	X	X
Cerebellar artery thrombosis	X	
Cerebellar embolism	X	
Haemorrhagic cerebral infarction	X	X
Haemorrhagic stroke	X	X
Haemorrhagic transformation stroke	X	X
Ischaemic cerebral infarction	X	X
Ischaemic stroke	X	X
Lacunar infarction	X	X
Moyamoya disease	X	X
Myocardial infarction	X[a]	X
Papillary muscle infarction	X	X
Post procedural myocardial infarction	X	X
Post procedural stroke	X	X
Lateral medullary syndrome	X	X
Silent myocardial infarction	X	X
Stroke in evolution	X	X
Thalamic infarction	X	X
Thrombotic cerebral infarction	X	X
Thrombotic stroke	X	X
Wallenberg syndrome	X	X

Preferred Term	Sitagliptin (major adverse cardiovascular events) [27]	FDA-defined costum major adverse cardiovascular events [99]
a: Ereignisse, die in den Studien P024 und P803 beobachtet wurden. FDA: Food and Drug Administration		

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P024	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den beiden Studien P024 und P803 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse ist somit als niedrig einzustufen.

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

Im Folgenden werden die Einzelstudienergebnisse zum Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse getrennt dargestellt. Für die Studie HARMONY 3 liegt keine vergleichbare Operationalisierung des Endpunkts MACE vor. Daher werden keine Ergebnisse der Studie HARMONY 3 zu Schweren Kardiovaskulären Ereignissen dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

In der Studie P024 hatten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin versus Glipizid + Metformin signifikant weniger Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA (0 versus 6 Patienten; Peto Odds Ratio = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). Die insgesamt sechs Ereignisse unter Glipizid + Metformin traten über die gesamten zwei Jahre auf (Myokardinfarkte an den Tagen 22, 45, 161, 405 und 441, und plötzlicher Herztod an Tag 357). Zwei dieser sechs Ereignisse waren klinisch stille Infarkte mit permanenten Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen, welche bei Patienten mit Diabetes aufgrund ihrer Grunderkrankung häufig und zum Teil besonders folgenreich sind, wenn aufgrund der verspäteten Diagnose irreversible ischämische Schäden am Herzen verbleiben. Reine Enzyminfarkte waren nicht dabei.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf, während unter Glimepirid + Metformin zwei Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA hatten. Beide Ereignisse waren zerebral.

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.

Die Studien P024, P803 und HARMONY 3 unterscheiden sich hinsichtlich der Kontrollintervention (Glipizid, Glimepirid) und Studiendauer (30 Wochen, 104 Wochen, 164 Wochen). Daher blieben die Meta-Analysen sowohl in der Erst- wie auch in der Zweitbewertung von Sitagliptin unberücksichtigt [48, 64]. Aus Gründen der

Verfahrenseffizienz wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung dieser Meta-Analysen verzichtet.

Wie in der Erst- und Zweiteinreichung wird jedoch ergänzend die gepoolte Analyse basierend auf den IPD durchgeführt, um den zeitlichen Verlauf der Ereignisse mittels kumulativer Inzidenzkurve darzustellen. Abbildung 4-5 zeigt, dass die schweren kardiovaskulären Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum verteilt auftreten; eine Häufung des Auftretens zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nicht zu beobachten.

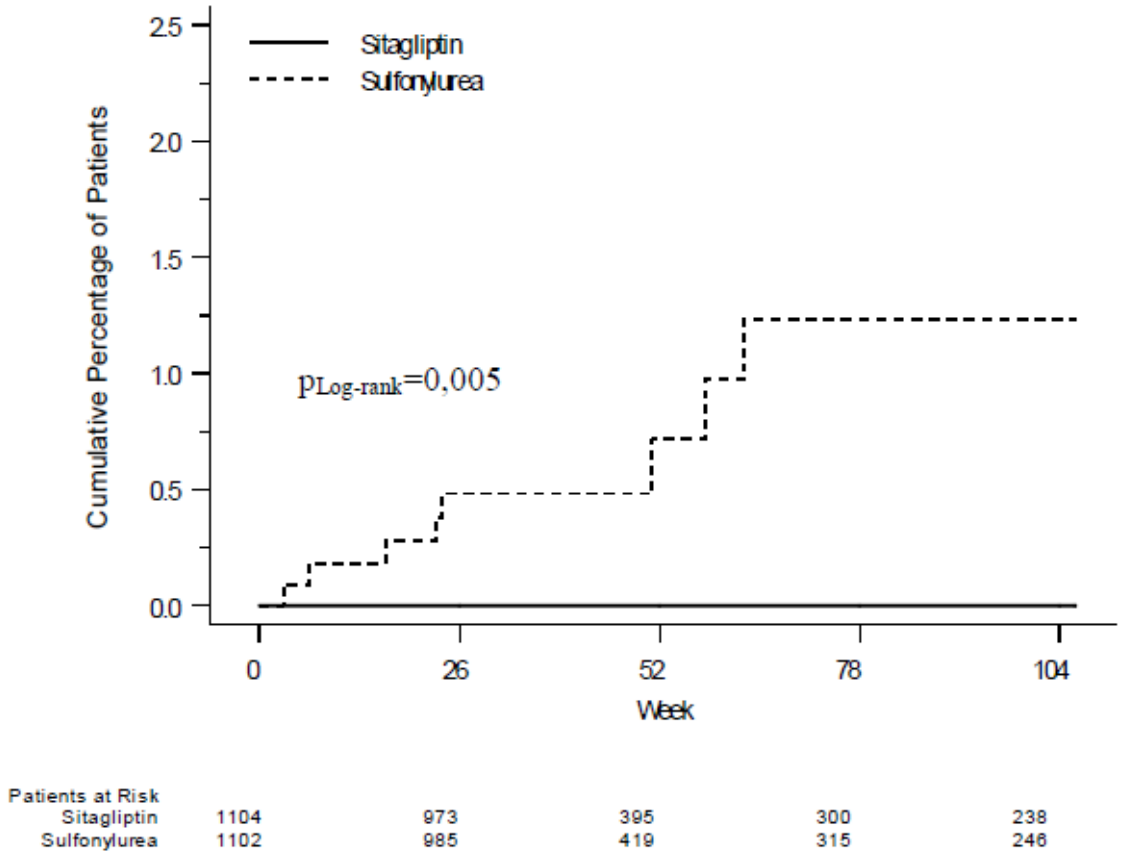


Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Ereignisse in den Studien P024 und P803 für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (Kumulative Inzidenzkurven)

4.3.1.3.1.3 Veränderung der Sehschärfe – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung der Sehschärfe

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	In der Studie HARMONY 3 war vorgesehen, die Sehschärfe für alle Patienten zu Screening (-6 Wochen) sowie zu Woche 52, 104 und 156 zu dokumentieren. Der Patient bekam die Anweisung, von der Snellen-Tafel Buchstaben abzulesen [35]. Diese Werte wurden für das vorliegende Dossier in ETDRS-Buchstaben umgerechnet [36, 37]. Die ETDRS-Tafeln sind international die gebräuchlichste Methode zur Messung der Sehschärfe. 1 ETDRS-Linie entspricht demnach 0,1 logMAR (MAR = Kehrwert der Sehschärfe) [34]. Der Anteil an Patienten mit einer Veränderung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert, wird von der EMA und der FDA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [3]. Der Endpunkt Veränderung der Sehschärfe berücksichtigt: • Anteil Patienten mit einer **Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben** zu Studienende (156 Wochen) im Vergleich zum Zeitpunkt des Screenings (-6 Wochen). Folgende Definitionen wurden operationalisiert: o Beide Augen: patientenrelevante Verbesserung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auges o Beste Sehschärfe: patientenrelevante Verbesserung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe o Beste Verbesserung: patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe o Rechtes Auge: patientenrelevante Verbesserung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge o Linkes Auge: patientenrelevante Verbesserung der Ausgangssehschärfe des linken Auge • Anteil an Patienten mit einer **Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben** zu Studienende (156 Wochen) im Vergleich zum Zeitpunkt des Screenings (-6 Wochen). Folgende Definitionen wurden operationalisiert: o Beide Augen: patientenrelevante Verschlechterung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auges o Beste Sehschärfe: patientenrelevante Verschlechterung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe mit der besten Ausgangssehschärfe o Größte Verschlechterung: patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der größten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe o Rechtes Auge: patientenrelevante Verschlechterung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge o Linkes Auge: patientenrelevante Verglechterung der Ausgangssehschärfe des linken Auge

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FDA: Food and Drug Administration

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Sehschärfe 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
HARMONY 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie HARMONY 3 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Für die Analyse können 535 von ingesamt 607 randomisierten Patienten berücksichtigt werden, da bei diesen Patienten Post-Baseline-Erhebungen für jedes Auge verfügbar sind (88 %). Somit wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts Veränderung der Sehschärfe für die Auswertung zum Zeitpunkt 156 Wochen als niedrig eingeschätzt. Auch ist der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patienten in den Studienarmen vergleichbar (Sitagliptin + Metformin-Behandlungsarm: 88 %; Sulfonylharnstoff + Metformin-Behandlungsarm: 87 %). Die Analyse wird daher als adäquat angesehen.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert

HARMONY 3	**Veränderung vom Ausgangswert[a] zu Woche 156 in logMAR [95 %-KI] (Veränderung in EDTRS-Buchstaben)**				**Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen in logMAR [95 %-KI] (Veränderung in ETDRS-Buchstaben)**	**p-Wert[c]**
	N[b]	**Sitagliptin + Metformin**	**N[b]**	**Glimepirid + Metformin**		
Sehschärfe (Safety Population, N = 535)						
Beide Augen[d]	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Beste Sehschärfe[e]	267	-0,006 [-0,028; 0,016] (0,1 Buchstaben)	268	0,028 [-0,007; 0,062] (0,2 Buchstaben)	-0,034 [-0,074; 0,007] (-0,0 Buchstaben)	0,107
Beste Verbesserung[f]	267	-0,049 [-0,069; -0,028] (2,4 Buchstaben)	268	-0,044 [-0,069; -0,020] (2,2 Buchstaben)	-0,004 [-0,036; 0,027] (0,2 Buchstaben)	0,787
Größte Verschlechterung[f]	267	0,040 [0,019; 0,061] (-2,0 Buchstaben)	268	0,068 [0,035; 0,102] (-3,4 Buchstaben)	-0,028 [-0,068; 0,011] (1,4 Buchstaben)	0,157
Rechtes Auge[g]	267	0,005 [-0,015; 0,025] (-0,3 Buchstaben)	268	0,015 [-0,017; 0,047] (-0,8 Buchstaben)	-0,010 [-0,048; 0,028] (0,5 Buchstaben)	0,600
Linkes Auge[h]	267	-0,014 [-0,037; 0,009] (0,7 Buchstaben)	268	0,009 [-0,019; 0,037] (-0,4 Buchstaben)	-0,023 [-0,059; 0,013] (1,1 Buchstaben)	0,215

a: Gemessen zu Screening (-6 Wochen)

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated (Safety Population)

c: t-Test

d: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge

e: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe

f: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der größten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe

g: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge

h: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge

N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis

HARMONY 3 (156 Wochen)	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Verbesserung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben						
Beide Augen[e]	267	12 (4,5)	268	8 (3,0)	1,51 [0,63; 3,62]	0,530
Beste Sehschärfe[f]	267	17 (6,4)	268	12 (4,5)	1,42 [0,69; 2,92]	0,530
Beste Verbesserung[g]	267	29 (10,9)	268	23 (8,6)	1,27 [0,75; 2,13]	0,530
Rechtes Auge[h]	267	17 (6,4)	268	17 (6,3)	1,00 [0,52; 1,92]	1,000
Linkes Auge[i]	267	24 (9,0)	268	14 (5,2)	1,72 [0,91; 3,25]	0,096
Verbesserung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 10 ETDRS-Buchstaben						
Beide Augen[e]	267	19 (7,1)	268	13 (4,9)	1,47 [0,74; 2,91]	0,288
Beste Sehschärfe[f]	267	25 (9,4)	268	19 (7,1)	1,32 [0,75; 2,34]	0,530
Beste Verbesserung[g]	267	40 (15,0)	268	40 (14,9)	1,00 [0,67; 1,50]	1,000

HARMONY 3 (156 Wochen)	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Rechtes Auge[h]	267	28 (10,5)	268	26 (9,7)	1,08 [0,65; 1,79]	0,828
Linkes Auge[i]	267	31 (11,6)	268	27 (10,1)	1,15 [0,71; 1,88]	0,683
Verschlechterung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 10 ETDRS-Buchstaben						
Beide Augen[e]	267	10 (3,7)	268	18 (6,7)	0,56 [0,26; 1,19]	0,128
Beste Sehschärfe[f]	267	16 (6,0)	268	24 (9,0)	0,67 [0,36 1,23]	0,247
Größte Verschlechterung[g]	267	39 (14,6)	268	45 (16,8)	0,87 [0,59; 1,29]	0,533
Rechtes Auge[h]	267	28 (10,5)	268	32 (11,9)	0,88 [0,54; 1,42]	0,683
Linkes Auge[i]	267	21 (7,9)	268	31 (11,6)	0,68 [0,40; 1,15]	0,153
Verschlechterung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben						
Beide Augen[e]	267	5 (1,9)	268	12 (4,5)	0,42 [0,15; 1,17]	0,096
Beste Sehschärfe[f]	267	10 (3,7)	268	15 (5,6)	0,67 [0,31; 1,46]	0,318
Größte Verschlechterung[g]	267	26 (9,7)	268	33 (12,3)	0,79 [0,49; 1,28]	0,530
Rechtes Auge[h]	267	15 (5,6)	268	24 (9,0)	0,63 [0,34; 1,17]	0,143
Linkes Auge[i]	267	16 (6,0)	268	21 (7,8)	0,76 [0,41; 1,43]	0,530

a: Glimepirid

b: Anzahl an Patienten: All Patients as treated (Safety Population). Um eine Veränderung berechnen zu können, mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein. Fehlende Werte zu 156 Wochen wurden mittels des LOCF-Verfahrens ergänzt.

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

d: CSZ-Methode

e: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge

f: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe

g: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der gößten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe

h: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge

i: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge

N: Anzahl der Patienten; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward

In der Studie HARMONY 3 zeigte sich nach 156 Wochen ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin versus Glimepirid + Metformin bei der mittleren Veränderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert. Dieses Ergebnis ist konsistent über alle Operationalisierungen hinweg zu beobachten (Tabelle 4-38).

Dieser numerische Vorteil spiegelt sich auch bei der Betrachtung der relativen Patientenanteile mit einer patientenrelevanten Veränderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert wider. Unter Sitagliptin + Metformin gab es im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch mehr Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen >1, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

Gleichzeitig gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch weniger Patienten mit einer patientenrelevanten Verschlechterung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen <1, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde (Tabelle 4-39).

In den Studien P024 und P803 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

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

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

4.3.1.3.1.4 Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
P024	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien: – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l) – Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die medizinische Hilfe erfordern und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
P803	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien: – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l) – Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die medizinische Hilfe erfordern und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

Studie	Operationalisierung
HARMONY 3	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien: – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) – Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l) – Schwere Hypoglykämien: Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor. Da MSD nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK-Studie HARMONY 3 erwirken konnte, können erstmals auch patientenindividuelle Auswertungen der Studie HARMONY 3 zu symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l) vorgelegt werden.

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P024	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Da MSD nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK-Studie HARMONY 3 erwirken konnte, können erstmals patientenindividuelle Auswertungen der Studie HARMONY 3 zu symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l) sowie Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt nach Alter, Geschlecht und Ethnie vorgelegt werden. Gegenüber der Zweiteinreichung zeigt sich eine geringfügige Abweichung für den Endpunkt ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l), da die vorliegende Analyse des Endpunkts keine Ereignisse unter und nach Notfallmedikation berücksichtigt. Somit ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studien P024 und P803, in denen keine Notfallmedikation vorgesehen war, gewährleistet. Für die Studien P024 und P803 werden neben der Analyse der Patienten mit Ereignis die aus der Erst- und Zweitbewertung vorliegenden Ergebnisse der Analyse der Tage mit Ereignis ergänzend dargestellt. Denn für den individuellen Patienten zählt nicht nur das erste Ereignis sondern ohne eine Hypoglykämie durch den Tag zu kommen. Im Folgenden werden die Einzelstudienergebnisse zu den Hypoglykämie-Endpunkten dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Patienten mit einem Ereignis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Sitagliptin + Metformin		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
		Patienten mit Ereignis		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]**	
Studie	**N[b]**	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dl)						
P024 (104 Wochen)	588	18 (3,1)	584	166 (28,4)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,001
P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	80 (15,4)	0,20 [0,12; 0,34]	<0,001
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	5 (1,7)	307	55 (17,9)	0,09 [0,04; 0,23]	<0,001
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	5 (1,7)	307	61 (19,9)	0,08 [0,03; 0,20]	<0,001
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/dl)						
P024 (104 Wochen)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]	<0,001
P803 (30 Wochen)	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]	<0,001
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	21 (6,8)	0,13 [0,05; 0,31]	<0,001
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	23 (7,5)	0,13 [0,06; 0,29]	<0,001
Schwere Hypoglykämien						
P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]	0,011
P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]	0,530
HARMONY 3 (104 Wochen)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
HARMONY 3 (164 Wochen)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Tage mit Ereignis) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Analysepopulation P024 und P803: All Patients as Treated
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in präspezifizierten Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis, Zeit ab Randomisierung, sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.
c: Fünf Tage mit Doppelereignis
d: Sechs Tage mit Doppelereignis
HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall;

Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) zeigen sowohl die Ergebnisse der Patienten mit Ereignis als auch Ergebnisse der Tage mit Ereignis über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin ($p < 0,001$) (Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43).

Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) zeigen sowohl die Ergebnisse der Patienten mit Ereignis als auch Ergebnisse der Tage mit Ereignis einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin in den Studien P024 und P803 ($p < 0,001$) (Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43). MSD konnte in der Zeit nach der Zweitbewertung von Sitagliptin den Datenzugang zu der Studie HARMONY 3 erwirken und erstmalig weitere Analysen zu diesem Endpunkt durchführen. Es zeigt sich zu Woche 104 wie auch zu Woche 164 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ($p < 0,001$). Somit liegt für die erneute Nutzenbewertung zu diesem Endpunkt neue Evidenz vor, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin weiter stärkt.

Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigen die Ergebnisse zu den Patienten mit Ereignis einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin in der Studie P024 ($p = 0,011$). Die Erst- und Re-

Ereignisse verteilten sich bei den neun Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin über die gesamten zwei Jahre (Tage 9+587+617, Tag 86, Tage 106+512, Tag 113, Tag 134, Tag 341, Tage 336+337+490, Tag 360 sowie Tag 706). Die Ereignisse waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs. In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen ein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin drei Ereignisse beobachtet wurden (Tabelle 4-42). Bei den Ergebnissen zu den Tagen mit Ereignis zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin (Tabelle 4-43). Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich unter Sulfonylharnstoff + Metformin auch hier über die gesamten 30 Wochen, und auch hier entwickelten Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin multiple schwere Ereignisse (Tage 6+9, Tag 38 sowie Tage 139+162+189). Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

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

Da sich die Studien hinsichtlich der Kontrollintervention (Glipizid, Glimepirid) und der Studiendauer (30 Wochen, 104 Wochen, 164 Wochen) unterscheiden, blieben die Meta-Analysen sowohl in der Erst- wie auch in der Zweitbewertung von Sitagliptin unberücksichtigt [48, 64]. Aus Gründen der Verfahrenseffizienz wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung der Meta-Analysen verzichtet.

4.3.1.3.1.5 Veränderung des Körpergewichts – RCT

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

Die Veränderung des Körpergewichts war in allen drei Studien ein präspezifizierter Endpunkt.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts

Studie	Operationalisierung
P024	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm
P803	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm
HARMONY 3	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P024	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch
P803	niedrig	ja	nein	ja	nein	niedrig
HARMONY 3 (104 Wochen)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
HARMONY 3 (156 Wochen)	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft und die Verblindung adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Für die Studien P024 und P803 beruhen die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts jedoch auf Complete-Case-Analysen, d. h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen.

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

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

Sulfonylharnstoff + Metformin-Behandlungsarm: 89 %). Die Analyse wird daher als adäquat angesehen.

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

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

Im Folgenden werden die Einzelstudienergebnisse zum Endpunkt Veränderung des Körpergewichts getrennt dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie						Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Körpergewicht (kg)	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
HARMONY 3 (156 Wochen)							
Sitagliptin + Metformin	300	89	90,0 (17,6)	88,0 (17,2)	-2,1 (4,1)	-3,2	0,406
Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	302	102	92,0 (21,9)	93,0 (22,2)	1,2 (0,5)	[-11,3; 4,9]	

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

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

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

Wie im Dossier für die Zweitbewertung wird aufgrund der unterschiedlichen Analysemethoden in den Einzelstudien von einer Meta-Analyse der Ergebnisse abgesehen.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
P024	Es werden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, betrachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA System kodiert. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse werden betrachtet: – Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE) – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) – Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diabetische Retinopathie, Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung Des Weiteren werden häufige Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Terms (PTs) (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) und häufige Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PTs (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) ergänzend dargestellt.
P803	Es werden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, betrachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA System kodiert. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse werden betrachtet: – Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE) – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) – Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diabetische Retinopathie, Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung Des Weiteren werden häufige Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PTs (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) und häufige Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PTs (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) ergänzend dargestellt.
HARMONY 3	Es werden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis Woche 104 bzw. Woche 164 (inkl. einer Nachbeobachtungsphase von 56 Tagen) auftraten, betrachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA System kodiert. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse werden betrachtet: - Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE) – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) – Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diabetische Retinopathie, Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung In der Studie HARMONY 3 waren Diabetische Retinopathien ein vorab definiertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse. Daher sind ergänzende detailliertere Auswertungen möglich, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden. Des Weiteren werden häufige Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PTs[PTs] (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) und häufige Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PTs (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) ergänzend dargestellt.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P024	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONY 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Da laut Beratung zum Endpunkt Diabetische Retinopathien auch Daten über die Studie TECOS hinaus diskutiert werden sollen, werden im folgenden Abschnitt auch die Einzelstudienergebnisse zu diesem Endpunkt für die Studien P024, P803 und HARMONY 3 als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. In der Studie HARMONY 3 waren „Diabetische Retinopathien“ ein vorab definiertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse. MSD konnte nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK-Studie HARMONY 3 erwirken. Daher sind ergänzende detailliertere Auswertungen möglich, die im vorliegenden Abschnitt dargestellt werden. Gegenüber der Zweiteinreichung zeigt sich eine geringfügige Abweichung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt, da die vorliegende Analyse des Endpunkts keine Ereignisse unter und nach Notfallmedikation berücksichtigt. Somit ist die Vergleichbarkeit der

Ergebnisse der Studien P024 und P803, in denen keine Notfallmedikation vorgesehen war, gewährleistet.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE) zeigt sich in den beiden Studien P024 und P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin (P024: RR = 0,94; 95 %-KI: [0,88; 0,99]; p = 0,024; P803: RR = 0,84; 95 %-KI: [0,75; 0,95]; p = 0,004). In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von zwei Jahren insgesamt 228 UE (75,5 %) unter Sitagliptin + Metformin und 248 UE (80,8 %) unter Glimepirid + Metformin auf; für den Zeitraum bis Woche 164 traten insgesamt 251 UE (83,1 %) unter Sitagliptin + Metformin und 261 UE (85,0 %) unter Glimepirid + Metformin auf.

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

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Studie	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Diabetische Retinopathie						
P024 (104 Wochen)	588	0 (0,0)	584	1 (0,2)	0,13 [0,00; 6,77]	0,370
P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,371
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	6 (2,0)	307	13 (4,2)	0,47 [0,18; 1,22]	0,128
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	7 (2,3)	307	14 (4,6)	0,51 [0,21; 1,24]	0,134
Pankreatitis						
P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	0 (0,0)	7,35 [0,46; 117,67]	0,212
P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,371
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	-	-
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515
Nierenfunktionsstörung						
P024 (104 Wochen)	588	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]	> 0,999
P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	0 (0,0)	-	-
HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich für den Endpunkt Diabetische Retinopathien in den Studien P024 und P803 jeweils ein Ereignis. In der Studie HARMONY 3 zeigte sich sogar ein numerischer Vorteil für Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin (7 versus 14 Patienten; RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21; 1,24]; p = 0,134) zu Woche 164.

In der Studie HARMONY 3 waren „Diabetische Retinopathien“ ein vorab definiertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse. Daher sind detailliertere Informationen zum Endpunkt „Diabetische Retinopathien“ im Erhebungsbogen dokumentiert worden. MSD konnte nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK-Studie HARMONY 3 erwirken. Im vorliegenden Dossier werden erstmals patientenindividuelle Auswertungen dieser detaillierten Informationen vorgelegt.

Bei der Betrachtung der im Erhebungsbogen dokumentierten Untersuchungen zur Diagnosestellung der Diabetischen Retinopathien hatten vier der sieben Patienten mit einem Ereignis (57,1 %) unter Sitagliptin + Metformin und neun der 14 Patienten mit einem Ereignis (64,3 %) unter Glimepirid + Metformin eine Untersuchung mit Pupillenerweiterung. Unter Sitagliptin + Metformin war bei keinem Patienten eine der Untersuchungen Digitales Foto der Retina bzw. Fluoreszenzangiographie dokumentiert; unter Glimepirid + Metformin waren diese Untersuchungen für jeweils einen Patienten dokumentiert (7,1 %). Von den insgesamt 21 Ereignissen (bei 21 Patienten) wurden 17 als mild, drei als moderat und eines (unter Sulfonylharnstoff + Metformin) als schwer eingestuft. Weitere Informationen zur Intensität der Retinopathie siehe Tabelle 4-51. Ein weiteres Ereignis (ebenfalls unter Sulfonylharnstoff + Metformin) wurde als proliferative Retinopathie eingestuft. Kein Ereignis war schwerwiegend, führte zu einem Makulaödem, einem therapeutischen Eingriff (Laserkoagulation der Netzhaut oder Entfernung des Glaskörpers) oder zum Abbruch der Studie.

Für die Endpunkte Pankreatitiden bzw. Nierenfunktionsstörungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Tabelle 4-51: Ausmaß und Schwere der Diabetische Retinopathien in der Studie HARMONY 3

Studie HARMONY 3 (164 Wochen)	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Art der unerwünschten Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse: Diabetische Retinopathie (PT)	302	7 (2,3)	307	14 (4,6)	0,51 [0,21; 1,24]	0,134
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse: Diabetische Retinopathie	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	n. b.	n. b.
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	n. b.	n. b.
Intensität: Diabetische Retinopathie						
Hoher Schweregrad	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,516
Mittlerer Schweregrad	302	2 (0,7)	307	1 (0,3)	1,98 [0,21; 19,15]	0,601
Geringer Schweregrad	302	5 (1,7)	307	12 (3,9)	0,42 [0,15; 1,19]	0,098

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC (Inzidenz ≥ 5% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in P024 (104 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: P024 (104 Wochen)	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)
Herzerkrankungen	588	41 (7,0)	584	30 (5,1)
Augenerkrankungen	588	28 (4,8)	584	35 (6,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	588	146 (24,8)	584	146 (25,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	588	60 (10,2)	584	66 (11,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	588	297 (50,5)	584	271 (46,4)
Untersuchungen	588	40 (6,8)	584	41 (7,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	588	85 (14,5)	584	78 (13,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	588	55 (9,4)	584	214 (36,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	588	152 (25,9)	584	130 (22,3)
Erkrankungen des Nervensystems	588	93 (15,8)	584	103 (17,6)
Psychiatrische Erkrankungen	588	44 (7,5)	584	44 (7,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	588	27 (4,6)	584	30 (5,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	588	24 (4,1)	584	32 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	588	68 (11,6)	584	76 (13,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	588	56 (9,5)	584	60 (10,3)
Gefäßerkrankungen	588	41 (7,0)	584	46 (7,9)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
N: Anzahl der Patienten
P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.

In der Studie P024 zeigt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach PT eine Inzidenz ≥ 5% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen:

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten unter Sitagliptin + Metformin bei 43 Patienten (7,3 %) eine Diarrhoe auf und unter Sulfonylharnstoff + Metformin bei 40 Patienten (6,8 %).

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 40 Patienten (6,8 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 37 Patienten (6,3 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin eine Bronchitis auf, bei 32 Patienten (5,4 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 37 Patienten (6,3 %) unter Sitagliptin + Metformin eine Grippe, bei 71 Patienten (12,1 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 61 Patienten (10,4 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin eine Nasopharyngitis, bei 73 Patienten (12,4 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 79 Patienten (13,5 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin eine Infektion der oberen Atemwege und bei 44 Patienten (7,5 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 25 Patienten (4,3 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin eine Harnwegsinfektion.

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen trat bei 31 Patienten (5,3 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 199 Patienten (34,1 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin eine Hypoglykämie auf.

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen trat bei 34 Patienten (5,8 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 34 Patienten (5,8 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin eine Arthralgie auf, bei 35 Patienten (6,0 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 32 Patienten (5,5 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin Rückenschmerzen.

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems trat bei 33 Patienten (5,6 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 35 Patienten (6,0 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin Kopfschmerz auf.

In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat bei 23 Patienten (3,9 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 32 Patienten (5,5 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin Husten auf.

In der SOC Gefäßerkrankungen trat bei 29 Patienten (4,9 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 31 Patienten (5,3 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin eine Hypertonie auf.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC (Inzidenz ≥ 5% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in P803 (30 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: P803 (30 Wochen)	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	516	65 (12,6)	518	54 (10,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	516	98 (19,0)	518	132 (25,5)
Untersuchungen	516	23 (4,5)	518	33 (6,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	516	46 (8,9)	518	118 (22,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	516	44 (8,5)	518	55 (10,6)
Erkrankungen des Nervensystems	516	39 (7,6)	518	40 (7,7)
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3) b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated N: Anzahl der Patienten				

In der Studie P803 zeigt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach PT eine Inzidenz ≥ 5% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen:

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen trat bei 36 Patienten (7,0 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 114 Patienten (22,0 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin eine Hypoglykämie auf.

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen trat bei 25 Patienten (4,8 %) unter Sitagliptin + Metformin und bei 36 Patienten (6,9 %) unter Sulfonylharnstoff + Metformin eine Nasopharyngitis auf.

Für die Studie HARMONY 3 gibt Tabelle 4-54 einen Überblick zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC (Inzidenz ≥ 5 % in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) und PT (Inzidenz ≥ 5 % in einer oder mehreren Behandlungsgruppen).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Inzidenz ≥ 5 % in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in HARMONY 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HARMONY 3	**Sitagliptin + Metformin**		**Glimepirid + Metformin**	
SOC[a] **PT[a]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	302	164 (54,3)	307	166 (54,1)
Infektion der oberen Atemwege	302	34 (11,3)	307	32 (10,4)
Harnwegsinfektion	302	37 (12,3)	307	35 (11,4)
Nasopharyngitis	302	31 (10,3)	307	30 (9,8)
Bronchitis	302	26 (8,6)	307	23 (7,5)
Grippe	302	17 (5,6)	307	25 (8,1)
Pharyngitis	302	22 (7,3)	307	17 (5,5)
Sinusitis	302	22 (7,3)	307	22 (7,2)
Gastroenteritis	302	17 (5,6)	307	11 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	302	90 (29,8)	307	103 (33,6)
Diarrhoe	302	28 (9,3)	307	31 (10,1)
Übelkeit	302	22 (7,3)	307	25 (8,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	302	91 (30,1)	307	101 (32,9)
Arthralgie	302	31 (10,3)	307	28 (9,1)
Rückenschmerzen	302	22 (7,3)	307	20 (6,5)
Schmerz in einer Extremität	302	15 (5,0)	307	21 (6,8)
Erkrankungen des Nervensystems	302	64 (21,2)	307	76 (24,8)
Kopfschmerz	302	26 (8,6)	307	34 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	302	57 (18,9)	307	69 (22,5)
Oedem peripher	302	10 (3,3)	307	25 (8,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	302	56 (18,5)	307	73 (23,8)
Husten	302	24 (7,9)	307	28 (9,1)
Schmerzen im Oropharynx	302	7 (2,3)	307	16 (5,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	302	46 (15,2)	307	58 (18,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	302	40 (13,2)	307	49 (16,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	302	46 (15,2)	307	49 (16,0)
Augenerkrankungen	302	29 (9,6)	307	55 (17,9)
Katarakt	302	12 (4,0)	307	20 (6,5)
Gefäßerkrankungen	302	33 (10,9)	307	45 (14,7)
Hypertonie	302	28 (9,3)	307	32 (10,4)
Untersuchungen	302	38 (12,6)	307	41 (13,4)
Psychiatrische Erkrankungen	302	23 (7,6)	307	31 (10,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	302	16 (5,3)	307	20 (6,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	302	23 (7,6)	307	23 (7,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	302	18 (6,0)	307	21 (6,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	302	10 (3,3)	307	22 (7,2)

Studie: HARMONY 3	Sitagliptin + Metformin		Glimepirid + Metformin	
SOC[a] PT[a]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)
a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnung ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (Safety Population) MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activitites; N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse				

Tabelle modifiziert nach [48]

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC (Inzidenz ≥ 1% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in P024 (104 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: P024 (104 Wochen)	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)
Herzerkrankungen	588	15 (2,6)	584	13 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	588	7 (1,2)	584	7 (1,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	588	7 (1,2)	584	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	588	4 (0,7)	584	13 (2,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	588	9 (1,5)	584	9 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	588	4 (0,7)	584	6 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	588	11 (1,9)	584	14 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	588	2 (0,3)	584	8 (1,4)
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3) b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated N: Anzahl der Patienten P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.				

Für die Studie P803 lagen keine SOC oder PT für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Inzidenz ≥ 1 % in einer oder mehrerer Behandlungsgruppen) vor.

Bei keinem unerwünschten Ereignis nach SOC oder PT und schwerwiegendem unerwünschten Ereignis nach SOC oder PT zeigt sich ein Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für die Studie HARMONY 3 gibt Tabelle 4-56 einen Überblick zum Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC Inzidenz ≥ 1% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen und PT (Inzidenz ≥ 1% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Inzidenz ≥ 1% in einer oder mehreren Behandlungsgruppen) in HARMONY 3aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: HARMONY 3	**Sitagliptin + Metformin**		**Glimepirid + Metformin**	
SOC[a]	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	302	8 (2,6)	307	7 (2,3)
Herzerkrankungen	302	5 (1,7)	307	5 (1,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	302	10 (3,3)	307	7 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	302	2 (0,7)	307	5 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	302	1 (0,3)	307	4 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	302	2 (0,7)	307	3 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	302	2 (0,7)	307	3 (1,0)

a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnung ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (Safety Population)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activitites; N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse

Tabelle modifiziert nach [48]

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

Da sich die Studien hinsichtlich der Kontrollintervention (Glipizid, Glimepirid) und der Studiendauer (30 Wochen, 104 Wochen, 164 Wochen) unterscheiden, blieben die Meta-Analysen sowohl in der Erst- wie auch in der Zweitbewertung von Sitagliptin unberücksichtigt [48, 64]. Aus Gründen der Verfahrenseffizienz wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung der Meta-Analysen verzichtet.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
P803	Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität [61]. Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off-Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden [100]. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Der EQ-5D-Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 18 und 30 erhoben. Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands war ein präspezifizierter Wirksamkeitsendpunkt. Wie bei der Ersteinreichung werden zur Einschätzung der Lebensqualität die Ergebnisse der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mit der VAS des EQ-5D dargestellt.

EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P803	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie P803 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Die Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf dem FAS-Set. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode ergänzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

a: Glimepirid

b: Anzahl an Patienten: FAS Population

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (FAS)

d: ANCOVA-Modell adjustiert für Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert. Fehlende Daten wurden mittels des LOCF-Verfahrens ergänzt.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Im Folgenden werden die in Tabelle 4-60 aufgelisteten Subgruppenanalysen berichtet.

Tabelle 4-60: Übersicht Subgruppenanalysen – Studie P024, P803 und HARMONY 3

Subgruppenmerkmal	P024	P803	HARMONY 3
Alter	< 65 vs. ≥ 65 Jahre post hoc	< 65 vs. ≥ 65 Jahre post hoc	< 65 vs. ≥ 65 Jahre post hoc
Geschlecht	Männlich vs. Weiblich post hoc	Männlich vs. Weiblich post hoc	Männlich vs. Weiblich post hoc
Region	Deutschland vs. Rest der Welt post hoc	Deutschland vs. Rest der Welt post hoc	Weiß vs. Nicht Weiß post hoc

Es werden für alle patientenrelevanten Endpunkte gemäß den Anforderungen in der VerfO des G-BA Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. MSD konnte in der Zeit nach der Zweitbewertung von Sitagliptin den Datenzugang zu der GSK-Studie über die Homepage https://www.clinicalstudydatarequest.com/ erwirken und Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier durchführen. Für die Studie HARMONY 3 werden Post-hoc-

Subgruppenanalyse nach Ethnie als Proxy für Zentrums- und Ländereffekte durchgeführt [47]. Für ergänzende Endpunkte wurde von Subgruppenanalysen abgesehen.

Ergeben sich bei Betrachtung von Subgruppen keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wird überprüft, ob die Gesamtstudienergebnisse für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen den Subgruppen und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Zeigt der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$) und unterscheiden sich die Subgruppenergebnisse nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, ist es möglich, den Zusatznutzen über die Gesamtstudienergebnisse zu quantifizieren.

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 Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT

Für den Endpunkt Gesamtmortalität erfolgt eine deskriptive Darstellung der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region für die Studien P024 und P803 und nach Ethnie für die Studie HARMONY 3, da die geringen Ereigniszahlen in allen Studien keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erlauben. In den Studien P803 und HARMONY 3 waren Männer und Frauen betroffen, in der Studie P024 nur Männer.

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Gesamtmortalität	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Alter				
P024 (104 Wochen)				
< 65 Jahre	468	0 (0,0)	461	5 (1,1)
≥ 65 Jahre	120	1 (0,8)	123	3 (2,4)
P803 (30 Wochen)				
< 65 Jahre	411	0 (0,0)	406	0 (0,0)
≥ 65 Jahre	105	0 (0,0)	112	1 (0,9)
HARMONY 3 (164 Wochen)				
< 65 Jahre	257	2 (0,8)	257	3 (1,2)
≥ 65 Jahre	45	0 (0,0)	50	3 (6,0)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Gesamtmortalität	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Geschlecht				
P024 (104 Wochen)				
Männlich	336	1 (0,3)	358	8 (2,2)
Weiblich	252	0 (0,0)	226	0 (0,0)
P803 (30 Wochen)				
Männlich	284	0 (0,0)	278	0 (0,0)
Weiblich	232	0 (0,0)	240	1 (0,4)
HARMONY 3 (164 Wochen)				
Männlich	139	1 (0,7)	158	3 (1,9)
Weiblich	163	1 (0,6)	149	3 (2,0)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region für P024 und P803

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Gesamtmortalität	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Region				
P024 (104 Wochen)				
Deutschland	45	0 (0,0)	43	1 (2,3)
Rest der Welt	543	1 (0,2)	541	7 (1,3)
P803 (30 Wochen)				
Deutschland	74	0 (0,0)	75	0 (0,0)
Rest der Welt	442	0 (0,0)	443	1 (0,2)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie für HARMONY 3

Studie: HARMONY 3 (164 Wochen)	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Gesamtmortalität	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Ethnie				
Weiß	225	2 (0,9)	227	4 (1,8)
Nicht-Weiß	77	0 (0,0)	80	2 (2,5)

Studie: HARMONY 3 (164 Wochen)	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Gesamtmortalität	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)				
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated				
N: Anzahl der Patienten				

Aus Gründen der Verfahrenseffizienz wird auf die Darstellung einer Meta-Analyse der Subgruppenergebnisse verzichtet.

4.3.1.3.2.2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse – RCT

Für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse erfolgt eine deskriptive Darstellung der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region für die Studien P024 und P803, da die geringen Ereigniszahlen in beiden Studien keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erlauben.

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
MACE	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)				
b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated				
KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse; N: Anzahl der Patienten				

Aus Gründen der Verfahrenseffizienz wird auf die Darstellung einer Meta-Analyse der Subgruppenergebnisse verzichtet.

4.3.1.3.2.3 Veränderung der Sehschärfe – RCT

Für den Endpunkt Veränderung der Sehschärfe wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Ethnie für die Studie HARMONY 3 durchgeführt. In den Studien P024 und P803 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

In keiner der Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation (Tabelle 4-66 bis Tabelle 4-71).

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verbesserung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Alter

Studie: HARMONY 3	Sitagliptin + Metformin N[b]	Sitagliptin + Metformin Patienten mit Ereignis n (%)	Sulfonylharnstoff[a] + Metformin N[b]	Sulfonylharnstoff[a] + Metformin Patienten mit Ereignis n (%)	Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert	p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Alter: Verbesserung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
< 65 Jahre	225	12 (5,3)	222	5 (2,3)	2,37 [0,85; 6,61]	0,097	0,203
≥ 65 Jahre	42	0 (0,0)	46	3 (6,5)	0,14 [0,01; 1,40]	0,146	(38,34 %)
Beste Sehschärfe[e]							
< 65 Jahre	225	17 (7,6)	222	8 (3,6)	2,10 [0,92; 4,76]	0,080	0,298
≥ 65 Jahre	42	0 (0,0)	46	4 (8,7)	0,14 [0,02; 1,02]	0,090	(7,60 %)
Beste Verbesserung[f]							
< 65 Jahre	225	26 (11,6)	222	17 (7,7)	1,51 [0,84; 2,70]	0,168	0,752
≥ 65 Jahre	42	3 (7,1)	46	6 (13,0)	0,55 [0,15; 2,05]	0,470	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
< 65 Jahre	225	14 (6,2)	222	13 (5,9)	1,06 [0,51; 2,21]	0,998	0,923
≥ 65 Jahre	42	3 (7,1)	46	4 (8,7)	0,82 [0,20; 3,46]	0,984	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
< 65 Jahre	225	24 (10,7)	222	9 (4,1)	2,63 [1,25; 5,53]	0,030	0,318
≥ 65 Jahre	42	0 (0,0)	46	5 (10,9)	0,13 [0,02; 0,81]	0,050	(0,00 %)
Alter: Verbesserung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
< 65 Jahre	225	18 (8,0)	222	8 (3,6)	2,22 [0,99; 5,00]	0,083	0,440
≥ 65 Jahre	42	1 (2,4)	46	5 (10,9)	0,22 [0,03; 1,80]	0,136	(0,00 %)

Studie: HARMONY 3	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert	
Beste Sehschärfe[e]							
< 65 Jahre	225	23 (10,2)	222	12 (5,4)	1,89 [0,96; 3,71]	0,071	0,573
≥ 65 Jahre	42	2 (4,8)	46	7 (15,2)	0,31 [0,07; 1,42]	0,116	(0,00 %)
Beste Verbesserung[f]							
< 65 Jahre	225	36 (16,0)	222	32 (14,4)	1,11 [0,72; 1,72]	0,774	0,850
≥ 65 Jahre	42	4 (9,5)	46	8 (17,4)	0,55 [0,18; 1,69]	0,337	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
< 65 Jahre	225	24 (10,7)	222	20 (9,0)	1,18 [0,67; 2,08]	0,676	0,879
≥ 65 Jahre	42	4 (9,5)	46	6 (13,0)	0,73 [0,22; 2,41]	0,750	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
< 65 Jahre	225	30 (13,3)	222	20 (9,0)	1,48 [0,87; 2,53]	0,150	0,584
≥ 65 Jahre	42	1 (2,4)	46	7 (15,2)	0,16 [0,02; 1,22]	0,044	(0,00 %)

a: Glimepirid

b: Anzahl an Patienten: All Patients as treated (Safety Population). Um eine Veränderung berechnen zu können, mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein. Fehlende Werte zu 156 Wochen wurden mittels des LOCF-Verfahrens ergänzt.

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

d: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge

e: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe

f: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der größten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe

g: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge

h: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge

N: Anzahl der Patienten; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verschlechterung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Alter

Studie: HARMONY 3	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert	
Alter: Verschlechterung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
< 65 Jahre	225	6 (2,7)	222	14 (6,3)	0,42 [0,17; 1,08]	0,088	0,712
≥ 65 Jahre	42	4 (9,5)	46	4 (8,7)	1,10 [0,29; 4,11]	0,985	(0,00 %)
Beste Sehschärfe[e]							
< 65 Jahre	225	12 (5,3)	222	19 (8,6)	0,62 [0,31; 1,25]	0,207	0,908
≥ 65 Jahre	42	4 (9,5)	46	5 (10,9)	0,88 [0,25; 3,05]	0,977	(0,00 %)
Größte Verschlechterung[f]							
< 65 Jahre	225	34 (15,1)	222	37 (16,7)	0,91 [0,59; 1,39]	0,775	0,941
≥ 65 Jahre	42	5 (11,9)	46	8 (17,4)	0,68 [0,24; 1,93]	0,598	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
< 65 Jahre	225	23 (10,2)	222	27 (12,2)	0,84 [0,50; 1,42]	0,615	0,935
≥ 65 Jahre	42	5 (11,9)	46	5 (10,9)	1,10 [0,34; 3,52]	0,965	(0,00 %)

Studie: HARMONY 3	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert	
Linkes Auge[h]							
< 65 Jahre	225	17 (7,6)	222	24 (10,8)	0,70 [0,39; 1,26]	0,270	0,971
≥ 65 Jahre	42	4 (9,5)	46	7 (15,2)	0,63 [0,20; 1,99]	0,493	(0,00 %)
Alter: Verschlechterung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
< 65 Jahre	225	3 (1,3)	222	10 (4,5)	0,30 [0,08; 1,06]	0,092	0,550
≥ 65 Jahre	42	2 (4,8)	46	2 (4,3)	1,10 [0,16; 7,43]	1,000	(0,00 %)
Beste Sehschärfe[e]							
< 65 Jahre	225	8 (3,6)	222	12 (5,4)	0,66 [0,27; 1,58]	0,443	0,965
≥ 65 Jahre	42	2 (4,8)	46	3 (6,5)	0,73 [0,13; 4,16]	0,970	(0,00 %)
Größte Verschlechterung[f]							
< 65 Jahre	225	22 (9,8)	222	26 (11,7)	0,83 [0,49; 1,43]	0,673	0,931
≥ 65 Jahre	42	4 (9,5)	46	7 (15,2)	0,63 [0,20; 1,99]	0,493	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
< 65 Jahre	225	12 (5,3)	222	20 (9,0)	0,59 [0,30; 1,18]	0,141	0,910
≥ 65 Jahre	42	3 (7,1)	46	4 (8,7)	0,82 [0,20; 3,46]	0,984	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
< 65 Jahre	225	13 (5,8)	222	16 (7,2)	0,80 [0,39; 1,63]	0,716	0,943
≥ 65 Jahre	42	3 (7,1)	46	5 (10,9)	0,66 [0,17; 2,58]	0,733	(0,00 %)

a: Glimepirid

b: Anzahl an Patienten: All Patients as treated (Safety Population). Um eine Veränderung berechnen zu können, mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein. Fehlende Werte zu 156 Wochen wurden mittels des LOCF-Verfahrens ergänzt.

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

d: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge

e: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe

f: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der größten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe

g: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge

h: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge

N: Anzahl der Patienten; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verbesserung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Geschlecht

Studie: HARMONY 3	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert	
Geschlecht: Verbesserung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
Männlich	121	5 (4,1)	136	5 (3,7)	1,12 [0,33; 3,79]	1,000	0,783
Weiblich	146	7 (4,8)	132	3 (2,3)	2,11 [0,56; 7,99]	0,338	(0,00 %)

Studie: HARMONY 3	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert	
Beste Sehschärfe[e]							
Männlich	121	6 (5,0)	136	8 (5,9)	0,84 [0,30; 2,36]	0,989	0,686
Weiblich	146	11 (7,5)	132	4 (3,0)	2,49 [0,81; 7,62]	0,107	(0,00 %)
Beste Verbesserung[f]							
Männlich	121	10 (8,3)	136	13 (9,6)	0,86 [0,39; 1,90]	0,914	0,829
Weiblich	146	19 (13,0)	132	10 (7,6)	1,72 [0,83; 3,56]	0,143	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
Männlich	121	7 (5,8)	136	10 (7,4)	0,79 [0,31; 2,00]	0,871	0,854
Weiblich	146	10 (6,8)	132	7 (5,3)	1,29 [0,51; 3,30]	0,819	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
Männlich	121	8 (6,6)	136	8 (5,9)	1,12 [0,44; 2,90]	0,995	0,800
Weiblich	146	16 (11,0)	132	6 (4,5)	2,41 [0,97; 5,98]	0,072	(0,00 %)
Geschlecht: Verbesserung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
Männlich	121	6 (5,0)	136	9 (6,6)	0,75 [0,27; 2,04]	0,805	0,630
Weiblich	146	13 (8,9)	132	4 (3,0)	2,94 [0,98; 8,79]	0,055	(0,00 %)
Beste Sehschärfe[e]							
Männlich	121	7 (5,8)	136	10 (7,4)	0,79 [0,31; 2,00]	0,871	0,782
Weiblich	146	18 (12,3)	132	9 (6,8)	1,81 [0,84; 3,88]	0,123	(0,00 %)
Beste Verbesserung[f]							
Männlich	121	13 (10,7)	136	19 (14,0)	0,77 [0,40; 1,49]	0,501	0,908
Weiblich	146	27 (18,5)	132	21 (15,9)	1,16 [0,69; 1,95]	0,698	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
Männlich	121	10 (8,3)	136	14 (10,3)	0,80 [0,37; 1,74]	0,808	0,869
Weiblich	146	18 (12,3)	132	12 (9,1)	1,36 [0,68; 2,71]	0,455	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
Männlich	121	9 (7,4)	136	14 (10,3)	0,72 [0,32; 1,61]	0,535	0,819
Weiblich	146	22 (15,1)	132	13 (9,8)	1,53 [0,80; 2,91]	0,205	(0,00 %)

a: Glimepirid

b: Anzahl an Patienten: All Patients as treated (Safety Population). Um eine Veränderung berechnen zu können, mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein. Fehlende Werte zu 156 Wochen wurden mittels des LOCF-Verfahrens ergänzt.

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

d: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge

e: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe

f: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der größten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe

g: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge

h: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge

N: Anzahl der Patienten; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verschlechterung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Geschlecht

	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
Studie: HARMONY 3	**N[b]**	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**	
Geschlecht: Verschlechterung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
Männlich	121	4 (3,3)	136	8 (5,9)	0,56 [0,17; 1,82]	0,418	0,981
Weiblich	146	6 (4,1)	132	10 (7,6)	0,54 [0,20; 1,45]	0,253	(0,00 %)
Beste Sehschärfe[e]							
Männlich	121	8 (6,6)	136	11 (8,1)	0,82 [0,34; 1,97]	0,891	0,893
Weiblich	146	8 (5,5)	132	13 (9,8)	0,56 [0,24; 1,30]	0,186	(0,00 %)
Größte Verschlechterung[f]							
Männlich	121	23 (19,0)	136	18 (13,2)	1,44 [0,82; 2,53]	0,217	0,784
Weiblich	146	16 (11,0)	132	27 (20,5)	0,54 [0,30; 0,95]	0,067	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
Männlich	121	14 (11,6)	136	14 (10,3)	1,12 [0,56; 2,26]	0,950	0,885
Weiblich	146	14 (9,6)	132	18 (13,6)	0,70 [0,36; 1,36]	0,333	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
Männlich	121	13 (10,7)	136	12 (8,8)	1,22 [0,58; 2,57]	0,808	0,720
Weiblich	146	8 (5,5)	132	19 (14,4)	0,38 [0,17; 0,84]	0,041	(0,00 %)
Geschlecht: Verschlechterung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
Männlich	121	2 (1,7)	136	4 (2,9)	0,56 [0,10; 3,01]	0,699	0,810
Weiblich	146	3 (2,1)	132	8 (6,1)	0,34 [0,09; 1,25]	0,101	(0,00 %)
Beste Sehschärfe[e]							
Männlich	121	4 (3,3)	136	5 (3,7)	0,90 [0,25; 3,27]	1,000	0,829
Weiblich	146	6 (4,1)	132	10 (7,6)	0,54 [0,20; 1,45]	0,253	(0,00 %)
Größte Verschlechterung[f]							
Männlich	121	16 (13,2)	136	11 (8,1)	1,63 [0,79; 3,38]	0,193	0,678
Weiblich	146	10 (6,8)	132	22 (16,7)	0,41 [0,20; 0,84]	0,048	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
Männlich	121	8 (6,6)	136	9 (6,6)	1,00 [0,40; 2,51]	1,000	0,765
Weiblich	146	7 (4,8)	132	15 (11,4)	0,42 [0,18; 1,00]	0,072	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
Männlich	121	10 (8,3)	136	6 (4,4)	1,87 [0,70; 5,00]	0,231	0,564
Weiblich	146	6 (4,1)	132	15 (11,4)	0,36 [0,14; 0,90]	0,033	(0,00 %)

a: Glimepirid

b: Anzahl an Patienten: All Patients as treated (Safety Population). Um eine Veränderung berechnen zu können, mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein. Fehlende Werte zu 156 Wochen wurden mittels des LOCF-Verfahrens ergänzt.

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

d: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge

e: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe

f: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der gößten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe

g: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge

h: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge

N: Anzahl der Patienten; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verbesserung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Ethnie

Studie: HARMONY 3	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert	
Ethnie: Verbesserung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
Weiß	193	8 (4,1)	197	6 (3,0)	1,36 [0,48; 3,85]	0,870	0,880
Nicht-Weiß	74	4 (5,4)	71	2 (2,8)	1,92 [0,36; 10,15]	0,589	(0,00 %)
Beste Sehschärfe[e]							
Weiß	193	11 (5,7)	197	8 (4,1)	1,40 [0,58; 3,41]	0,605	0,991
Nicht-Weiß	74	6 (8,1)	71	4 (5,6)	1,44 [0,42; 4,89]	0,774	(0,00 %)
Beste Verbesserung[f]							
Weiß	193	20 (10,4)	197	14 (7,1)	1,46 [0,76; 2,80]	0,283	0,894
Nicht-Weiß	74	9 (12,2)	71	9 (12,7)	0,96 [0,40; 2,28]	0,972	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
Weiß	193	12 (6,2)	197	12 (6,1)	1,02 [0,47; 2,22]	0,998	0,981
Nicht-Weiß	74	5 (6,8)	71	5 (7,0)	0,96 [0,29; 3,17]	0,997	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
Weiß	193	16 (8,3)	197	8 (4,1)	2,04 [0,89; 4,66]	0,088	0,877
Nicht-Weiß	74	8 (10,8)	71	6 (8,5)	1,28 [0,47; 3,50]	0,809	(0,00 %)
Ethnie: Verbesserung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
Weiß	193	12 (6,2)	197	10 (5,1)	1,22 [0,54; 2,77]	0,924	0,828
Nicht-Weiß	74	7 (9,5)	71	3 (4,2)	2,24 [0,60; 8,32]	0,255	(0,00 %)
Beste Sehschärfe[e]							
Weiß	193	16 (8,3)	197	12 (6,1)	1,36 [0,66; 2,80]	0,537	0,976
Nicht-Weiß	74	9 (12,2)	71	7 (9,9)	1,23 [0,49; 3,13]	0,881	(0,00 %)
Beste Verbesserung[f]							
Weiß	193	28 (14,5)	197	25 (12,7)	1,14 [0,69; 1,89]	0,776	0,908
Nicht-Weiß	74	12 (16,2)	71	15 (21,1)	0,77 [0,39; 1,52]	0,506	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
Weiß	193	18 (9,3)	197	17 (8,6)	1,08 [0,57; 2,03]	0,975	0,997
Nicht-Weiß	74	10 (13,5)	71	9 (12,7)	1,07 [0,46; 2,47]	0,950	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
Weiß	193	22 (11,4)	197	18 (9,1)	1,25 [0,69; 2,25]	0,577	0,935
Nicht-Weiß	74	9 (12,2)	71	9 (12,7)	0,96 [0,40; 2,28]	0,972	(0,00 %)

a: Glimepirid

b: Anzahl an Patienten: All Patients as treated (Safety Population). Um eine Veränderung berechnen zu können, mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein. Fehlende Werte zu 156 Wochen wurden mittels des LOCF-Verfahrens ergänzt.

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

d: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge

e: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe

f: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der größten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe

g: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge

h: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge

N: Anzahl der Patienten; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung (Verschlechterung) der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl Patienten mit Ereignis – nach Ethnie

	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
Studie: HARMONY 3	**N[b]**	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**	
Ethnie: Verschlechterung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
Weiß	193	8 (4,1)	197	15 (7,6)	0,54 [0,24; 1,25]	0,161	0,948
Nicht-Weiß	74	2 (2,7)	71	3 (4,2)	0,64 [0,11; 3,72]	0,959	(0,00 %)
Beste Sehschärfe[e]							
Weiß	193	12 (6,2)	197	18 (9,1)	0,68 [0,34; 1,37]	0,327	0,984
Nicht-Weiß	74	4 (5,4)	71	6 (8,5)	0,64 [0,19; 2,17]	0,616	(0,00 %)
Größte Verschlechterung[f]							
Weiß	193	30 (15,5)	197	29 (14,7)	1,06 [0,66; 1,69]	0,920	0,852
Nicht-Weiß	74	9 (12,2)	71	16 (22,5)	0,54 [0,26; 1,14]	0,101	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
Weiß	193	21 (10,9)	197	21 (10,7)	1,02 [0,58; 1,81]	0,980	0,875
Nicht-Weiß	74	7 (9,5)	71	11 (15,5)	0,61 [0,25; 1,49]	0,302	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
Weiß	193	17 (8,8)	197	23 (11,7)	0,75 [0,42; 1,37]	0,419	0,894
Nicht-Weiß	74	4 (5,4)	71	8 (11,3)	0,48 [0,15; 1,52]	0,221	(0,00 %)
Ethnie: Verschlechterung der Ausgangssehschärfe (bei Screening) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[d]							
Weiß	193	4 (2,1)	197	10 (5,1)	0,41 [0,13; 1,28]	0,124	0,942
Nicht-Weiß	74	1 (1,4)	71	2 (2,8)	0,48 [0,04; 5,17]	0,910	(0,00 %)
Beste Sehschärfe[e]							
Weiß	193	8 (4,1)	197	12 (6,1)	0,68 [0,28; 1,63]	0,510	0,982
Nicht-Weiß	74	2 (2,7)	71	3 (4,2)	0,64 [0,11; 3,72]	0,959	(0,00 %)
Größte Verschlechterung[f]							
Weiß	193	21 (10,9)	197	22 (11,2)	0,97 [0,55; 1,71]	0,980	0,814
Nicht-Weiß	74	5 (6,8)	71	11 (15,5)	0,44 [0,16; 1,19]	0,103	(0,00 %)
Rechtes Auge[g]							
Weiß	193	12 (6,2)	197	16 (8,1)	0,77 [0,37; 1,58]	0,619	0,807
Nicht-Weiß	74	3 (4,1)	71	8 (11,3)	0,36 [0,10; 1,30]	0,112	(0,00 %)
Linkes Auge[h]							
Weiß	193	13 (6,7)	197	16 (8,1)	0,83 [0,41; 1,68]	0,834	0,900
Nicht-Weiß	74	3 (4,1)	71	5 (7,0)	0,58 [0,14; 2,32]	0,581	(0,00 %)

a: Glimepirid

b: Anzahl an Patienten: All Patients as treated (Safety Population). Um eine Veränderung berechnen zu können, mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein. Fehlende Werte zu 156 Wochen wurden mittels des LOCF-Verfahrens ergänzt.

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

d: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge

e: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe

f: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der größten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe

g: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge

h: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge

N: Anzahl der Patienten; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward

4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien – RCT

Für die Endpunkte Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) und Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l) wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region für die Studien P024 und P803 und nach Alter, Geschlecht und Ethnie für die Studie HARMONY 3 durchgeführt.

Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien erfolgt eine deskriptive Darstellung der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region für die Studien P024 und P803, da die geringen Ereigniszahlen in allen Studien keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse erlauben. Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l)

In keiner der Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation (Tabelle 4-72 bis Tabelle 4-75).

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) nach Alter

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l)		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Alter							
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	15 (3,2)	461	120 (26,0)	0,12 [0,07; 0,21]	< 0,001	0,340
≥ 65 Jahre	120	3 (2,5)	123	46 (37,4)	0,07 [0,02; 0,21]	< 0,001	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	13 (3,2)	406	63 (15,5)	0,20 [0,11; 0,36]	< 0,001	0,907
≥ 65 Jahre	105	3 (2,9)	112	17 (15,2)	0,19 [0,06; 0,62]	0,002	(0,00 %)
HARMONY 3 (164 Wochen)							
< 65 Jahre	257	4 (1,6)	257	50 (19,5)	0,08 [0,03; 0,22]	< 0,001	0,839
≥ 65 Jahre	45	1 (2,2)	50	11 (22,0)	0,10 [0,01; 0,75]	0,004	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) nach Geschlecht

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l)		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Geschlecht							
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	8 (2,4)	358	93 (26,0)	0,09 [0,05; 0,19]	< 0,001	0,546
Weiblich	252	10 (4,0)	226	73 (32,3)	0,12 [0,07; 0,23]	< 0,001	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	8 (2,8)	278	42 (15,1)	0,19 [0,09; 0,39]	< 0,001	0,771
Weiblich	232	8 (3,4)	240	38 (15,8)	0,22 [0,10; 0,46]	< 0,001	(0,00 %)
HARMONY 3 (164 Wochen)							
Männlich	139	2 (1,4)	158	33 (20,9)	0,07 [0,02; 0,28]	< 0,001	0,706
Weiblich	163	3 (1,8)	149	28 (18,8)	0,10 [0,03; 0,32]	< 0,001	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) nach Region für P024 und P803

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l)		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Region							
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	2 (4,4)	43	13 (30,2)	0,15 [0,04; 0,61]	0,001	0,656
Rest der Welt	543	16 (2,9)	541	153 (28,3)	0,10 [0,06; 0,17]	< 0,001	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	4 (5,4)	75	15 (20,0)	0,27 [0,09; 0,78]	0,009	0,541
Rest der Welt	442	12 (2,7)	443	65 (14,7)	0,19 [0,10; 0,34]	< 0,001	(0,00 %)

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l)		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)							
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated							
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.							
d: CSZ-Methode							
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten							

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) nach Ethnie für HARMONY 3

Studie: HARMONY 3 (164 Wochen)	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl, ≤ 3.9 mmol/l)		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Ethnie							
Weiß	225	5 (2,2)	227	52 (22,9)	0,15 [0,09; 0,27]	< 0,001	0,792
Nicht-Weiß	77	0 (0,0)	80	9 (11,3)	0,13 [0,03; 0,48]	0,002	(0,00 %)
a: Glimepirid (HARMONY 3)							
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated							
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.							
d: CSZ-Methode							
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten							

Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (2,8 mmol/l)

In keiner der Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation (Tabelle 4-76 bis Tabelle 4-79).

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤°2,8°mmol/l) nach Alter

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl, ≤ 2.8 mmol/l)		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Alter							
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	3 (0,6)	461	36 (7,8)	0,17 [0,09; 0,32]	< 0,001	0,643
≥ 65 Jahre	120	2 (1,7)	123	12 (9,8)	0,23 [0,08; 0,67]	0,007	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	2 (0,5)	406	23 (5,7)	0,17 [0,08; 0,39]	< 0,001	0,899
≥ 65 Jahre	105	1 (1,0)	112	10 (8,9)	0,19 [0,06; 0,64]	0,007	(0,00 %)
HARMONY 3 (164 Wochen)							
< 65 Jahre	257	0 (0,0)	257	20 (7,8)	0,13 [0,05; 0,31]	< 0,001	0,914
≥ 65 Jahre	45	0 (0,0)	50	3 (6,0)	0,14 [0,01; 1,42]	0,104	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤°2,8°mmol/l) nach Geschlecht

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl, ≤ 2.8 mmol/l)		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko / Peto Odds Ratio[c]**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Geschlecht							
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	0 (0,0)	358	23 (6,4)	0,14 [0,06; 0,31]	< 0,001	0,416
Weiblich	252	5 (2,0)	226	25 (11,1)	0,21 [0,10; 0,45]	< 0,001	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	2 (0,7)	278	19 (6,8)	0,18 [0,08; 0,44]	< 0,001	0,941
Weiblich	232	1 (0,4)	240	14 (5,8)	0,17 [0,06; 0,48]	0,001	(0,00 %)

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl, ≤ 2.8 mmol/l)		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko / Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
HARMONY 3 (164 Wochen)							
Männlich	139	0 (0,0)	158	10 (6,3)	0,14 [0,04; 0,51]	0,003	0,780
Weiblich	163	0 (0,0)	149	13 (8,7)	0,11 [0,04; 0,34]	< 0,001	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤°2,8°mmol/l) nach Region für P024 und P803

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl, ≤ 2.8 mmol/l)		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Region							
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	0 (0,0)	43	3 (7,0)	0,12 [0,01; 1,22]	0,073	0,730
Rest der Welt	543	5 (0,9)	541	45 (8,3)	0,19 [0,11; 0,33]	< 0,001	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	0 (0,0)	75	8 (10,7)	0,12 [0,03; 0,51]	0,004	0,569
Rest der Welt	442	3 (0,7)	443	25 (5,6)	0,20 [0,09; 0,42]	< 0,001	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (≤°2,8°mmol/l) nach Ethnie für HARMONY 3

Studie: HARMONY 3 (164 Wochen)	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl, ≤ 2.8 mmol/l)		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]**		**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Ethnie							
Weiß	225	0 (0,0)	227	20 (8,8)	0,13 [0,05; 0,31]	< 0,001	0,942
Nicht-Weiß	77	0 (0,0)	80	3 (3,8)	0,14 [0,01; 1,34]	0,095	(0,00 %)

a: Glimepirid (HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten.

Schwere Hypoglykämien

In allen Subgruppenanalysen zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin bzw. kein numerischer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-80 bis Tabelle 4-82).

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**	
Schwere Hypoglykämien		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**
Alter				
P024 (104 Wochen)				
< 65 Jahre	468	1 (0,2)	461	9 (2,0)
≥ 65 Jahre	120	0 (0,0)	123	0 (0,0)
P803 (30 Wochen)				
< 65 Jahre	411	1 (0,2)	406	3 (0,7)
≥ 65 Jahre	105	0 (0,0)	112	0 (0,0)
HARMONY 3 (164 Wochen)				
< 65 Jahre	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
≥ 65 Jahre	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

N: Anzahl der Patienten; n. b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Schwere Hypoglykämien	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Geschlecht				
P024 (104 Wochen)				
Männlich	336	0 (0,0)	358	5 (1,4)
Weiblich	252	1 (0,4)	226	4 (1,8)
P803 (30 Wochen)				
Männlich	284	0 (0,0)	278	1 (0,4)
Weiblich	232	1 (0,4)	240	2 (0,8)
HARMONY 3 (164 Wochen)				
Männlich	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Weiblich	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
N: Anzahl der Patienten; n. b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Schwere Hypoglykämien	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Region				
P024 (104 Wochen)				
Deutschland	45	0 (0,0)	43	0 (0,0)
Rest der Welt	543	1 (0,2)	541	9 (1,7)
P803 (30 Wochen)				
Deutschland	74	0 (0,0)	75	0 (0,0)
Rest der Welt	442	1 (0,2)	443	3 (0,7)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
N: Anzahl der Patienten

Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

4.3.1.3.2.5 Veränderung des Körpergewichts – RCT

Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region für die Studien P024 und P803 durchgeführt.

In keiner der Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation (Tabelle 4-83). Es wurden ausschließlich binäre Endpunkte für die Studie HARMONY 3 rekonstruiert; daher sind wie für die Zweit- und Drittbewertung keine Subgruppenanalysen für kontinuierliche Endpunkte verfügbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803)

b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated

c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (All Patients as treated)

d: ANCOVA-Modell adjustiert für Behandlung, vorherige antidiabetische Therapie (nur P024), Region (nur P803) und Gewicht zu Studienbeginn

ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region für die Studien P024 und P803 und nach Alter, Geschlecht und Ethnie für die Studie HARMONY 3 durchgeführt. Von einer Darstellung nach Subgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wird aufgrund der geringen Ereigniszahlen abgesehen. Für die UE nach SOC und PTs werden keine Subgruppenanalysen berichtet, da sie lediglich ergänzend im Dossier dargestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Alter							
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	357 (76,3)	461	376 (81,6)	0,94 [0,88; 1,00]	0,050	0,987
≥ 65 Jahre	120	95 (79,2)	123	104 (84,6)	0,94 [0,83; 1,05]	0,286	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	184 (44,8)	406	235 (57,9)	0,77 [0,68; 0,89]	< 0,001	0,007
≥ 65 Jahre	105	60 (57,1)	112	56 (50,0)	1,14 [0,89; 1,47]	0,324	(86,31 %)
HARMONY 3 (164 Wochen)							
< 65 Jahre	257	210 (81,7)	257	216 (84,0)	0,97 [0,90; 1,05]	0,533	0,602
≥ 65 Jahre	45	41 (91,1)	50	45 (90,0)	1,01 [0,89; 1,15]	0,885	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lassen sich in der Studie P803 potenzielle Effektmodifikationen in der Subgruppe Alter beobachten. In den Studien P024 sowie HARMONY 3 zeigt sich jedoch keine Effektmodifikation nach Alter.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0.007 ergibt sich für Patienten < 65 Jahre eine Reduktion des Relativen Risikos unter Sitagliptin (RR: 0,77; 95%-KI: [0,68; 0,89]; p < 0,001), bei Patienten ≥ 65 Jahre Erhöhung (RR: 1,14; 95%-KI: [0,89; 1,47]; p = 0,324). Für die Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Geschlecht							
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	250 (74,4)	358	294 (82,1)	0,91 [0,84; 0,98]	0,014	0,226
Weiblich	252	202 (80,2)	226	186 (82,3)	0,97 [0,89; 1,06]	0,598	(31,83 %)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	127 (44,7)	278	147 (52,9)	0,85 [0,71; 1,00]	0,055	0,959
Weiblich	232	117 (50,4)	240	144 (60,0)	0,84 [0,71; 0,99]	0,038	(0,00 %)
HARMONY 3 (164 Wochen)							
Männlich	139	116 (83,5)	158	132 (83,5)	1,00 [0,90; 1,11]	0,999	0,540
Weiblich	163	135 (82,8)	149	129 (86,6)	0,96 [0,87; 1,05]	0,516	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen in der Subgruppe Geschlecht beobachten.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region für P024 und P803

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Region							
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	38 (84,4)	43	32 (74,4)	1,13 [0,91; 1,41]	0,256	0,067
Rest der Welt	543	414 (76,2)	541	448 (82,8)	0,92 [0,87; 0,98]	0,008	(70,14 %)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	37 (50,0)	75	44 (58,7)	0,85 [0,63; 1,15]	0,326	0,930
Rest der Welt	442	207 (46,8)	443	247 (55,8)	0,84 [0,74; 0,96]	0,008	(0,00 %)

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)							
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated							
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.							
d: CSZ-Methode							
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten							
P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.							

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie

Studie: HARMONY 3 (164 Wochen)	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Ethnie							
Weiß	225	187 (83,1)	227	192 (84,6)	0,98 [0,91; 1,07]	0,753	0,807
Nicht-Weiß	77	64 (83,1)	80	69 (86,3)	0,96 [0,84; 1,10]	0,682	(0,00 %)
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)							
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated							
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.							
d: CSZ-Methode							
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten							
P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen in der Subgruppe Region für die Studien P024 und P803 und Ethnie für die Studie HARMONY 3 beobachten.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Alter							
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	44 (9,4)	461	52 (11,3)	0,83 [0,57; 1,22]	0,530	0,647
≥ 65 Jahre	120	20 (16,7)	123	21 (17,1)	0,98 [0,56; 1,71]	0,947	(0,00 %)

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	9 (2,2)	406	6 (1,5)	1,48 [0,53; 4,13]	0,533	0,992
≥ 65 Jahre	105	7 (6,7)	112	5 (4,5)	1,49 [0,49; 4,56]	0,532	(0,00 %)
HARMONY 3 (164 Wochen)							
< 65 Jahre	257	23 (8,9)	257	26 (10,1)	0,88 [0,52; 1,51]	0,685	0,804
≥ 65 Jahre	45	9 (20,0)	50	10 (20,0)	1,00 [0,45; 2,24]	> 0,999	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten
P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen in der Subgruppe Alter beobachten.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Geschlecht							
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	43 (12,8)	358	48 (13,4)	0,95 [0,65; 1,40]	0,832	0,490
Weiblich	252	21 (8,3)	226	25 (11,1)	0,75 [0,43; 1,31]	0,361	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	11 (3,9)	278	7 (2,5)	1,54 [0,61; 3,91]	0,530	0,832
Weiblich	232	5 (2,2)	240	4 (1,7)	1,29 [0,35; 4,76]	0,774	(0,00 %)
HARMONY 3 (164 Wochen)							
Männlich	139	14 (10,1)	158	21 (13,3)	0,76 [0,40; 1,43]	0,532	0,425
Weiblich	163	18 (11,0)	149	15 (10,1)	1,10 [0,57; 2,10]	0,794	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten
P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen in der Subgruppe Geschlecht beobachten.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region für P024 und P803

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Region							
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	11 (24,4)	43	4 (9,3)	2,63 [0,91; 7,63]	0,069	0,030
Rest der Welt	543	53 (9,8)	541	69 (12,8)	0,77 [0,55; 1,07]	0,129	(78,64 %)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	1 (1,4)	75	5 (6,7)	0,20 [0,02; 1,69]	0,123	0,034
Rest der Welt	442	15 (3,4)	443	6 (1,4)	2,51 [0,98; 6,40]	0,048	(77,83 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie für HARMONY 3

Studie: HARMONY 3 (164 Wochen)	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Ethnie							
Weiß	225	27 (12,0)	227	25 (11,0)	1,09 [0,65; 1,82]	0,804	0,148
Nicht-Weiß	77	5 (6,5)	80	11 (13,8)	0,47 [0,17; 1,30]	0,143	(52,27 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)

b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated

c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.

Für die Studie P024 ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0.030 für Patienten in Deutschland eine Erhöhung des Relativen Risikos unter Sitagliptin (RR: 2,63; 95%-KI: [0,91; 7,63]; p = 0,069), bei Patienten im Rest der Welt eine Reduktion

(RR: 0,77; 95%-KI: [0,55; 1,07]; p = 0,129). Für die beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Für die Studie P803 ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0.034 für Patienten in Deutschland eine Reduktion des Relativen Risikos unter Sitagliptin (RR: 0,20; 95%-KI: [0,02; 1,69]; p = 0,123), bei Patienten im Rest der Welt eine Erhöhung (RR: 2,51; 95%-KI: [0,98; 6,40]; p = 0,048). Für die Subgruppe der Patienten im Rest der Welt ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Für die Studie HARMONY 3 ist der Interaktionstest nicht signifikant (p = 0,148).

Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter

Studie	**Sitagliptin + Metformin**		**Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**		**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	
Alter							
P024 (104 Wochen)							
< 65 Jahre	468	16 (3,4)	461	23 (5,0)	0,69 [0,37; 1,28]	0,248	0,375
≥ 65 Jahre	120	7 (5,8)	123	6 (4,9)	1,20 [0,41; 3,46]	0,808	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
< 65 Jahre	411	4 (1,0)	406	1 (0,2)	3,30 [0,57; 19,13]	0,247	0,771
≥ 65 Jahre	105	6 (5,7)	112	1 (0,9)	4,65 [1,03; 20,92]	0,049	(0,00 %)
HARMONY 3 (164 Wochen)							
< 65 Jahre	257	10 (3,9)	257	11 (4,3)	0,91 [0,39; 2,10]	0,888	0,538
≥ 65 Jahre	45	3 (6,7)	50	6 (12,0)	0,56 [0,15; 2,09]	0,530	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten
P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen in der Subgruppe Alter beobachten.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Geschlecht							
P024 (104 Wochen)							
Männlich	336	15 (4,5)	358	18 (5,0)	0,89 [0,45; 1,73]	0,776	0,588
Weiblich	252	8 (3,2)	226	11 (4,9)	0,65 [0,27; 1,59]	0,516	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
Männlich	284	7 (2,5)	278	0 (0,0)	7,39 [1,67; 32,78]	0,009	0,184
Weiblich	232	3 (1,3)	240	2 (0,8)	1,55 [0,27; 9,01]	0,712	(43,28 %)
HARMONY 3 (164 Wochen)							
Männlich	139	6 (4,3)	158	11 (7,0)	0,62 [0,24; 1,63]	0,365	0,461
Weiblich	163	7 (4,3)	149	6 (4,0)	1,07 [0,37; 3,10]	0,966	(0,00 %)

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten
P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen in der Subgruppe Geschlecht beobachten.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region für P024 und P803

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Region							
P024 (104 Wochen)							
Deutschland	45	2 (4,4)	43	4 (9,3)	0,48 [0,09; 2,48]	0,529	0,528
Rest der Welt	543	21 (3,9)	541	25 (4,6)	0,84 [0,47; 1,48]	0,565	(0,00 %)
P803 (30 Wochen)							
Deutschland	74	3 (4,1)	75	1 (1,3)	2,81 [0,39; 20,38]	0,326	0,698
Rest der Welt	442	7 (1,6)	443	1 (0,2)	4,55 [1,13; 18,28]	0,034	(0,00 %)

Studie	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)							
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated							
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.							
d: CSZ-Methode							
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten							
P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.							

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie für HARMONY 3

Studie: HARMONY 3 (164 Wochen)	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[c]		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[d]	
Ethnie							
Weiß	225	11 (4,9)	227	12 (5,3)	0,92 [0,42; 2,05]	0,897	0,383
Nicht-Weiß	77	2 (2,6)	80	5 (6,3)	0,42 [0,08; 2,08]	0,283	(0,00 %)
a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803; HARMONY 3)							
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated							
c: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.							
d: CSZ-Methode							
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten							
P024: Klinische unerwünschte Ereignisse.							

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen für die Studien P024 und P803 in der Subgruppe Region und für die Studie HARMONY 3 in der Subgruppe Ethnie beobachten.

4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region für die Studie P803 durchgeführt.

In keiner der Subgruppenanalysen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation beobachten (Tabelle 4-96).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: P803 (30 Wochen)						**Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin**			
Gesundheitszustand	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Studienende (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Standardisierte Mittelwert-differenz[e] [95 %-KI]**	**p-Wert für Interaktions-Test (I^2)**
a: Glimepirid b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (FAS) d: ANCOVA-Modell adjustiert für Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert. Fehlende Daten wurden mittels des LOCF-Verfahrens ergänzt. e: Hedges' g (bei statistisch signifikanter Mittelwertdifferenz) EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala									

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von drei aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien der Evidenzstufe 1b (P024, P803, HARMONY 3). Insgesamt wurden in den drei bewertungsrelevanten Studien 2.837 erwachsene Patienten mit T2DM und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als Hämoglobin A1c [HbA1c]) unter einer Metformin-Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 104 Wochen und in der Studie P803 30 Wochen. In der Studie HARMONY 3 wurden die Patienten über 164 Wochen beobachtet mit einer Zwischenauswertung zum Zeitpunkt 104 Wochen. In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. In den Studien P803 und HARMONY 3 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde mit Ausnahme der Veränderung des Körpergewichts in der Studie P024 als hoch eingestuft.

MSD konnte nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK-Studie HARMONY 3 über die Homepage https://www.clinicalstudydatarequest.com/ erwirken und weitere Analysen zu den Endpunkten „Veränderung der Sehschärfe“, „Symptomatische Hypoglykämien“ und „Diabetische Retinopathien“ für das vorliegende Dossier durchführen.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-97 entnommen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-97: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Gesamtmortalität	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77]	0,019
	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]	0,516
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49]	0,212
Morbidität		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P024 (104 Wochen)	588	0 (0,0)	584	6 (1,0)	0,13 [0,03; 0,66]	0,014
	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,17]	0,212
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-
Morbidität		**N[e]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[e]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[f]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	12 (4,5)	268	8 (3,0)	1,51 [0,63; 3,62]	0,530
Beste Sehschärfe[g]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	17 (6,4)	268	12 (4,5)	1,42 [0,69, 2,92]	0,530
Beste Verbesserung[h]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	29 (10,9)	268	23 (8,6)	1,27 [0,75; 2,13]	0,530
Rechtes Auge[i]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	17 (6,4)	268	17 (6,3)	1,00 [0,52; 1,92]	1,000
Linkes Auge[j]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	24 (9,0)	268	14 (5,2)	1,72 [0,91; 3,25]	0,096
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[f]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	19 (7,1)	268	13 (4,9)	1,47 [0,74; 2,91]	0,288
Beste Sehschärfe[g]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	25 (9,4)	268	19 (7,1)	1,32 [0,75, 2,34]	0,530
Beste Verbesserung[h]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	40 (15,0)	268	40 (14,9)	1,00 [0,67; 1,50]	1,000
Rechtes Auge[i]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	28 (10,5)	268	26 (9,7)	1,08 [0,65; 1,79]	0,828
Linkes Auge[j]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	31 (11,6)	268	27 (10,1)	1,15 [0,71; 1,88]	0,683

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-98: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Morbidität		**N[e]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[e]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[f]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	10 (3,7)	268	18 (6,7)	0,56 [0,26, 1,19]	0,128
Beste Sehschärfe[g]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	16 (6,0)	268	24 (9,0)	0,67 [0,36; 1,23]	0,247
Beste Verbesserung[h]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	39 (14,6)	268	45 (16,8)	0,87 [0,59, 1,29]	0,533
Rechtes Auge[i]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	28 (10,5)	268	32 (11,9)	0,88 [0,54; 1,42]	0,683
Linkes Auge[j]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	21 (7,9)	268	31 (11,6)	0,68 [0,40; 1,15]	0,153
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen[f]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	5 (1,9)	268	12 (4,5)	0,42 [0,15, 1,17]	0,096
Beste Sehschärfe[g]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	10 (3,7)	268	15 (5,6)	0,67 [0,31; 1,46]	0,318
Beste Verbesserung[h]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	26 (9,7)	268	33 (12,3)	0,79 [0,49, 1,28]	0,530
Rechtes Auge[i]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	15 (5,6)	268	24 (9,0)	0,63 [0,34; 1,17]	0,143
Linkes Auge[j]	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	16 (6,0)	268	21 (7,8)	0,76 [0,41; 1,43]	0,530
Hypoglykämien		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P024 (104 Wochen)	588	18 (3,1)	584	166 (28,4)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,001
	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	80 (15,4)	0,20 [0,12; 0,34]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	5 (1,7)	307	61 (19,9)	0,08 [0,03; 0,20]	<0,001
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P024 (104 Wochen)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]	<0,001
	P803 (30 Wochen)	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	23 (7,5)	0,13 [0,06; 0,29]	<0,001
Schwere Hypoglykämien[k]	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]	0,011
	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]	0,530
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-99: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff[a] + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin	
Veränderung des Körpergewichts		**N[l]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[m]**	**N[l]**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)[m]**	**Mittelwertdifferen[m] [95 %-KI]**	**p-Wert[m]**
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P024 (104 Wochen)	253	-1,6 (0,3)	261	0,7 (0,3)	-2,3 [-3,0; -1,6]	<0,001
	P803 (30 Wochen)	465	-0,8 (0,2)	461	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,3; -1,6]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	89	-2,1 (4,1)	102	1,2 (0,5)	-3,2 [-11,3; 4,9]	0,406
Unerwünschte Ereignisse		**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P024 (104 Wochen)	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	0,94 [0,88; 0,99]	0,024
	P803 (30 Wochen)	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	0,84 [0,75; 0,95]	0,004
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	0,98 [0,91; 1,05]	0,541
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P024 (104 Wochen)	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]	0,530
	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12]	0,530
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42]	0,712
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	P024 (104 Wochen)	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35]	0,530
	P803 (30 Wochen)	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05]	0,020
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57]	0,533
Diabetische Retinopathien	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,499
	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,3)	0,13 [0,00; 6,77]	0,498
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	7 (2,3)	307	14 (4,6)	0,51 [0,21; 1,24]	0,134
Pankreatitis	P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	0 (0,0)	7,35 [0,46; 117,67]	0,212
	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,371
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515
Nierenfunktionsstörung	P024 (104 Wochen)	558	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]	<0,999
	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	0 (0,0)	-	-
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-100: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)

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

a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methodex: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated (Safety Population).
e: Für beide Augen eines Patienten mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein; fehlende Werte mittels des LOCF Verfahrens ergänzt.
f: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten und linken Auge
g: Patientenrelevante Veränderung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehschärfe
h: Patientenrelevante Verbesserung der Augenseite mit der größten positivenVeränderung der Ausgangssehschärfe / Patientenrelevante Verschlechterung der Augenseite mit der gößten negativen Veränderung der Ausgangssehschärfe
i: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des rechten Auge
j: Patientenrelevante Veränderung der Ausgangssehschärfe des linken Auge
k: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
l: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (P024 und P803: all-patients-as-treated; Complete-Case-Analysen; HARMONY 3: intention-to-treat; fehlende Werte mittels LOCF Verfahren ergänzt (Woche 104); Observed-Case-Population (Woche 156)).
m: ANCOVA Modell adjustiert für Behandlung, vorherige antidiabetische Therapie (nur P024); Region (nur P803 und HARMONY 3), Gewicht zu Studienbeginn, vorangegangene Myokardinfarkte (nur HARMONY 3) und Alterskategorie (nur HARMONY 3).
n: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set; Fehlende Daten wurden mittels LOCF Verfahren ergänzt)
o: ANCOVA-Modell mit Kovariablen Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert.
ANCOVA: Analysis of Covariance; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtmortalität

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin statistisch signifikant weniger Todesfälle auf (Peto Odds Ratio = 0,21; 95 %-KI: [0,06; 0,77]; p = 0,019). Die Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über den gesamten Zeitraum auf (Tag 45, 357, 410, 530, 554, 658, 709 und 777) und waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs. Selbst unter Berücksichtigung der Kommentare des IQWiG aus der Erst- und Zweitbewertung bleibt der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Studie P024 bestehen.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen ein Todesfall unter Glimepirid + Metformin auf, während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde. In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von 164 Wochen insgesamt zwei Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und sechs Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf.

Die Punktschätzer aller drei Studien weisen in dieselbe Richtung.

In den Studien P803 und HARMONY 3 waren Männer und Frauen betroffen, in der Studie P024 nur Männer. Anders als in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 angemerkt ist eine Adjudizierung der Todesfälle durch ein unabhängiges Endpunktkomitee für die todesursachenübergreifende Gesamtsterblichkeit nicht erforderlich.

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

In der Studie P024 hatten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA (0 versus 6 Patienten; Peto Odds Ratio = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). Die insgesamt sechs Ereignisse unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über die gesamten zwei Jahre auf (Myokardinfarkte an den Tagen 22, 45, 161, 405 und 441, und plötzlicher Herztod an Tag 357). Zwei dieser sechs Ereignisse waren klinisch stille Infarkte mit permanenten EKG-Veränderungen, welche bei Patienten mit Diabetes aufgrund ihrer Grunderkrankung häufig und zum Teil besonders folgenreich sind, wenn aufgrund der verspäteten Diagnose irreversible ischämische Schäden am Herzen verbleiben. Reine Enzyminfarkte waren nicht dabei.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin zwei Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA hatten. Beide Ereignisse waren zerebral.

Die Punktschätzer beider Studien weisen in dieselbe Richtung.

Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

Veränderung der Sehschärfe

In der Studie HARMONY 3 gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch mehr Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen >1, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

Gleichzeitig gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch weniger Patienten mit einer patientenrelevanten Verschlechterung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen <1, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

In den Studien P024 und P803 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Hypoglykämien

Für jede der drei Studien ist eine statistisch hochsignifikante Vermeidung von symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin belegt:

Studie P024: RR = 0,11; 95 %-KI: [0,07; 0,17]; $p = 10^{-32}$
Studie P803: RR = 0,20; 95 %-KI: [0,12; 0,34]; $p = 10^{-11}$
Studie HARMONY 3: RR = 0,08; 95 %-KI: [0,03; 0,20]; $p = 10^{-14}$

Dank Datenzugang können erstmals patientenindividuelle Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl vorgelegt werden. Unter Sitagliptin + Metformin trat dieser Endpunkt bei keinem Patienten auf, unter Sulfonylharnstoff + Metformin bei insgesamt 23 Patienten.

Studie P024: RR = 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,32]; $p = 10^{-08}$
Studie P803: RR = 0,18; 95 %-KI: [0,09; 0,35]; $p = 10^{-06}$
Studie HARMONY 3: RR = 0,13; 95 %-KI: [0,06; 0,29]; $p = 10^{-05}$

Die Effekte bezüglich des Endpunkts symptomatische Hypoglykämien sind in allen drei Studien hoch gleichgerichtet, so dass nunmehr mehr als nur ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien abgeleitet werden kann.

Die p-Werte sind so außergewöhnlich klein, und die Effekte so stark, dass sogar Belege für einen Zusatznutzen aus den jeweiligen Einzelstudien abgeleitet werden können.

In der Studie P024 hatten im Laufe von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erforderten oder als schwer eingestuft wurden (ein versus neun Patienten; Peto Odds Ratio = 0,20; 95 %-KI: [0,06; 0,69]; p = 0,011). Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich bei den neun Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin über die gesamten zwei Jahre (Tage 9+587+617, Tag 86,

Tage 106+512, Tag 113, Tag 134, Tag 341, Tage 336+337+490, Tag 360 sowie Tag 706). Die Ereignisse waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs. Anders als in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 angemerkt setzt die Fachinformation von JANUVIA/XELEVIA keine Vorbehandlung mit der maximal tolerierten Metformindosis voraus.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen unter Sitagliptin + Metformin ein Ereignis auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin drei Patienten derartige Ereignisse hatten. Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich unter Sulfonylharnstoff + Metformin auch hier über die gesamten 30 Wochen, und auch hier entwickelten Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin multiple schwere Ereignisse (Tage 6+9, Tag 38 sowie Tage 139+162+189).

Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

Veränderung des Körpergewichts

In allen drei Studien zeigte sich ein Körpergewichtsvorteil von Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin. In den Studien P024 (-2,3 kg; 95 %-KI: [-3,0; -1,6]; $p < 0,001$) und P803 (-2,0 kg; 95 %-KI: [-2,3; -1,6]; $p < 0,001$) war dieser Vorteil statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

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

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigte sich in keiner der drei Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

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

Für den Endpunkt Diabetische Retinopathien zeigte sich in den Studien P024 und P803 jeweils ein Ereignis. Dank Datenzugang werden erstmals patientenindividuelle Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu Retinopathien vorgelegt. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil für Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin (7 versus 14 Patienten; RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21; 1,24], p = 0,134). In der Studie HARMONY 3 waren Diabetische Retinopathien ein vorab definiertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse. Von den insgesamt 21 Ereignissen (bei 21 Patienten) wurden 17 als mild, drei als moderat und eines (unter Sulfonylharnstoff + Metformin) als schwer eingestuft. Ein weiteres Ereignis (ebenfalls unter Sulfonylharnstoff + Metformin) wurde als proliferative Retinopathie eingestuft. Kein Ereignis war schwerwiegend, führte zu einem Makulaödem, einem therapeutischen Eingriff (Laserkoagulation der Netzhaut oder Entfernung des Glaskörpers) oder zum Abbruch der Studie.

Für die Endpunkte Pankreatitiden bzw. Nierenfunktionsstörungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P803 zeigt sich nach 30 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D. In den beiden anderen Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Zusammenfassung

Zusammengefasst ergeben sich für Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Gesamtmortalität, schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE nach FDA), symptomatischer Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (neue Ergebnisse aus der Studie HARMONY 3) sowie schwerer Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erfordern oder als schwer eingestuft wurden.

In patientenindividuellen Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu Diabetischen Retinopathien zeigte sich ein numerischer Vorteil für Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin (7 versus 14 Patienten; RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21; 1,24], p = 0,134). Gleichzeitig zeigten sich numerische Vorteile für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin sowohl in Bezug auf eine patientenrelevante Verbesserung als auch in Bezug auf eine patientenrelevante Verschlechterung der Sehschärfe, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Fragestellung – weitere Untersuchungen

Im vorliegenden Dossierabschnitt wird sämtliche verfügbare Evidenz dargestellt, um die drei Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ zu addressieren [26]. Von der Geschäftsstelle wurden im Beratungsgespräch keine expliziten Vorgaben für die Beantwortung der Befristungauflagen gemacht [1].

Nachfolgend werden zunächst alle verfügbaren Daten aus der Studie TECOS zu den drei Befristungsauflagen vorgelegt. Da laut Beratung zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien auch Daten über die Studie TECOS hinaus diskutiert werden sollen, werden die Ergebnisse der folgenden weiteren Untersuchungen dargestellt:

- Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin
- Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin
- Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin (TECOS)

Aus der Studienliste, wie im Abschnitt 4.3.1.1.1 dargestellt, wurde die Studie TECOS als einzige kardiovaskuläre Langzeitstudie mit Sitagliptin identifiziert.

Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Für die Meta-Analyse mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin wurden aus der Studienliste, wie im Abschnitt 4.3.1.1.1 dargestellt, die Studien P024, P803 und HARMONY 3 als geeignete Studien identifiziert.

Für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin werden aus den folgenden Studienlisten geeignete Studien entsprechend den Einschlusskriterien im Abschnitt 4.2.3.1 identifiziert.

Im Folgenden werden die Listen der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, aufgeteilt nach Anwendungsgebiet, dargestellt.

Monotherapie

Tabelle 4-109: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Monotherapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P005	ja	ja	abgeschlossen	ca. 24 Tage	Jeder Patient erhält hintereinander eine Einzeldosis von jedem Wirkstoff: – Sitagliptin 25 mg – Sitagliptin 200 mg – Placebo Patienten wurden in eine von sechs Behandlungsabfolgen randomisiert; Auswasch-phase zwischen den Einzelsubstanzen jeweils 7 Tage

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

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P014-10 (erste Extensions-studie)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	1. Phase: – Sitagliptin 25, 50 oder 100 mg QD; 50 mg BID – Metformin 850 mg BID 2. Phase (aufgrund eines Amendments): – Sitagliptin 100 mg QD (alle Patienten der verschiedenen Sitagliptin-Arme mussten in diesen Arm wechseln) – Metformin 850 mg BID Notfalltherapie mit Pioglitazon 30 mg zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen (in beiden Phasen)
P014-20 (zweite Extensions-studie)	nein	ja	abgeschlossen	54 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 850 mg BID Notfalltherapie mit Pioglitazon 30 mg zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen (in beiden Phasen)
P021	ja	ja	abgeschlossen	Phase A: 24 Wochen Phase B: 80 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 200 mg QD – Placebo (Patienten wechseln in Phase B in einen der beiden Sitagliptin-Arme) Notfalltherapie mit Metformin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen. Phase B: – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 200 mg QD

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P023	ja	ja	abgeschlossen	Phase A (placebo-kontrolliert): 18 Wochen Phase B (aktiv kontrolliert): 36 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 200 mg QD – Placebo (in Phase B: Pioglitazon 30 mg QD) Phase B: – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 200 mg QD – Pioglitazon 30 mg QD Notfalltherapie mit Metformin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen (in beiden Phasen)
P028	ja	ja	abgeschlossen	Phase A (placebo-kontrolliert): 12 Wochen Phase B (aktiv kontrolliert): 42 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 25 mg QD – Sitagliptin 50 mg QD – Placebo (in Phase B: Glipizid 5 mg/Tag) Phase B: – Sitagliptin 25 mg QD – Sitagliptin 50 mg QD – Glipizid 5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag) Notfalltherapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoff zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen (in beiden Phasen)

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P036 (Basisstudie: Phase A und B)	ja	ja	abgeschlossen	Phase A (placebo-kontrolliert): 24 Wochen Phase B (aktiv kontrolliert): 30 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg BID – Metformin 1.000 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/1.000 mg BID – Placebo (24 Wochen) danach Metformin 1.000 mg BID Nicht randomisierte, offene Kohorte (nur in Phase A): – Ko-Administration von Sitagliptin/Metformin 50/1.000 mg BID
P036-10 (Extensions-studie: Phase C)	nein	ja	abgeschlossen	Phase C: 50 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg BID – Metformin 1.000 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID – Sitagliptin/Metformin 50/1.000 mg BID – Metformin 1.000 mg BID
P040	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P043	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P044	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 25; 50; 100; 200 mg QD – Placebo
P045	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 50 mg BID – Placebo

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P047	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD – Placebo
P049	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg QD (Aufdosierung bis 1.000 mg BID
P054	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 50 mg QD – Voglibose 0,2 mg TID
P059	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P061	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Pioglitazon 30 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 30 mg QD – Placebo
P063	ja	Jaja	abgeschlossen	54 Wochen	– Sitagliptin 25 mg oder 50 mg QD – Glipizid 2,5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag) Notfalltherapie mit Insulin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in beiden Armen
P068	nein	ja	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 28 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD – Pioglitazon (15 mg QD – 30 mg QD) Phase B: – Fixdosiskombination Sitagliptin/Metformin (50/500 mg BID – 50/1.000 mg BID) – Pioglitazon 45 mg QD

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P073	ja	ja	abgeschlossen	54 Wochen	– Sitagliptin 25 mg QD – Glipizid 2,5 mg/Tag (Aufdosierung bis 20 mg/Tag) Notfalltherapie mit Insulin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in beiden Armen
P077	nein	ja	abgebrochen	11 Wochen	Jeder Patient erhält hintereinander jeden Wirkstoff für eine Woche: – Placebo – Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 200 mg QD Patienten wurden in eine von sechs Behandlungsabfolgen randomisiert; Auswasch-phase zwischen den Einzelsubstanzen jeweils 4 Wochen
P102	nein	ja	abgeschlossen	54 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Pioglitazon 15 mg QD – Pioglitazon 30 mg QD – Pioglitazon 45 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 15 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 30 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 45 mg QD Notfalltherapie mit Metformin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen.

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P121	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 500 mg BID – Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 850 mg BID – Metformin 500 mg BID – Metformin 850 mg BID – Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
P136	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Placebo – Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 500 mg QD – Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 250 mg BID
P142	nein	ja	abgeschlossen	ca. 13 Wochen	Jeder Patient erhält hintereinander jeden Wirkstoff für 5 Tage, mit einer Auswaschphase von mindestens 10 Tagen zwischen den Phasen: – Placebo – Sitagliptin 100 mg QD – Saxagliptin 5 mg QD – Vildagliptin 50 mg QD – Vildagliptin 50 mg BID Patienten wurden in eine von zehn Behandlungsabfolgen randomisiert.

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P158	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin – Individuelle Standardbehandlung, jedoch Behandlung mit einem DPP-4-Hemmer ausgeschlossen
P251	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	– Sitagliptin 50; 100 mg QD – Glimepirid 1 - 6 mg QD
P262[a]	nein	ja	abgeschlossen	1 Monat (Ramadan)	– Sitagliptin 100 mg QD ± Metformin – Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) ± Metformin
P263[a]	nein	ja	abgeschlossen	1 Monat (Ramadan)	– Sitagliptin 100 mg QD ± Metformin – Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) ± Metformin
P355	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen	– Sitagliptin 50 mg QD – Glibenclamid 1,25 mg BID
P370	nein	ja[b]	abgebrochen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie zusätzlich zur bereits bestehenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P374	nein	ja[b]	laufend	3 Monate	– Sitagliptin 100 mg/Tag – Glimepirid 2 mg/Tag Begleitmedikation mit Metformin 500-2000 mg/Tag möglich

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P380	nein	ja[b]	abgebrochen	Phase A (doppelblind): 16 Wochen Phase B (offen): 16 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 50 mg QD/BID – Gliclazid bis 160 mg BID Phase B: – Sitagliptin 50 mg QD/BID Begleitmedikation mit Metformin war möglich.
P823	nein	nein[c]	laufend	11 Tage	– Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo (2 Tage) ± Metformin – 7 Tage Auswaschphase – Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo (2 Tage) ± Metformin
P828	nein	ja[b]	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin 50 mg – Glimepirid 1 mg
P833	nein	ja[b]	laufend	16 Wochen	– Sitagliptin 50 mg QD – Glimepirid 0,5 mg QD
P839	nein	ja[b]	abgeschlossen	28 Tage	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie konnte zu Diät alleine oder zusätzlich zu bis zu zwei oralen antihyperglykämischen Therapien erfolgen (inkl. Insulin; allerdings sollte die Dosis so stabil wie möglich gehalten werden).
P856	nein	ja[a]	laufend	1 Woche	– Sitagliptin – Placebo Begleitmedikation mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin war möglich.

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
MK-3102-020[d]	nein	ja	abgeschlossen	Phase A (doppelblind): 24 Wochen Phase B (offen): 28 Wochen	Phase A: – Placebo – Sitagliptin 50 mg QD – Omarigliptin 25 mg QW Phase B: – Omarigliptin 25 mg QW
071-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	20 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
087-00	nein	ja[b]	abgebrochen	1 Monat	– Einzeldosis Sitagliptin (zu Woche 0) gefolgt von Einzeldosis Placebo (zu Woche 4) – Einzeldosis Placebo (zu Woche 0) gefolgt von Einzeldosis Sitagliptin (zu Woche 4) Metformin als Begleitmedikation war möglich.
089-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	4-8 Wochen	4-phasige Cross-over Studie: – Placebo und Saline Infusion – Sitagliptin und Saline Infusion – Sitagliptin und eine Exendin Infusion – Placebo und eine Exendin Infusion
097-00	nein	nein[c]	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
101-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	16 Wochen	2-phasige Cross-over Studie: – Sitagliptin 100 mg QD (6 Wochen); Auswaschphase (4 Wochen); Placebo (6 Wochen) – Placebo (6 Wochen); Auswaschphase (4 Wochen); Sitagliptin 100 mg QD (6 Wochen)
107-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	13 Wochen	4-phasige Cross-over Studie: – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 500 mg - 2000 mg – Sitagliptin 100 mg + Metformin 500 mg - 2000 mg – Placebo
114-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
119-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	36 Wochen (6 Wochen für jede Phase; dazwischen jeweils 4 Wochen Auswasch-phase)	4-phasige Cross-over-Studie: – Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 1.000 mg BID – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 1.000 mg BID – Placebo

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
159-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	17 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD (8 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (1 Woche) und Placebo-Phase (8 Wochen) – Placebo (8 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (1 Woche) und einer Sitagliptin-Phase (8 Wochen) Metformin als Begleitmedikation möglich
171-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	16 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Glutamine 15 g BID – Sitagliptin 100 mg QD – Glutamin 15 oder 30 g – Diät ohne Pharmakotherapie Metformin als Begleitmedikation war möglich.
172-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	4 Wochen	– Metformin 850 mg BID oder Placebo (7 Tage) mit Sitagliptin oder Placebo an Tag 5 und 8 – 14 Tage Auswaschphase – Metformin 850 mg BID oder Placebo (7 Tage) mit Sitagliptin oder Placebo an Tag 5 und 8

Studie*	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
175-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	12 Wochen	2-phasige Cross-over Studie: – Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo (4 Wochen) – 4 Wochen Auswaschphase – Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo (4 Wochen)
188-00	nein	ja[a]	abgeschlossen	18 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo
207-00	nein	ja[b]	abgebrochen	10 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Glimepirid 1 mg/Tag
210-00	nein	nein[c]	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Tocilizumab – Placebo oder Placebo aber ohne körperliche Aktivität Begleitmedikation mit Metformin war möglich
264-00	nein	nein[c]	abgeschlossen	104 Wochen	– Sitagliptin 50-100 mg QD – Glimepirid 0,5-6,0 mg QD
268-00	nein	nein[c]	abgeschlossen	44 Monate	– Sitagliptin 100 mg QD – Metformin 1.000 mg – Placebo
308-00	nein	ja[b]	laufend	6 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo

Studie*	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
405-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	8 Tage	– Sitagliptin 50-100 mg QD + Lispro/Aspart falls erforderlich – Sitagliptin 50-100 mg QD + Glargin (Dosisanpassung war möglich) + Lispro/Aspart, falls erforderlich – Basis-Bolus-Therapie mit Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) und Lispro/Aspart vor dem Essen + Lispro/Aspart falls erforderlich
406-00	nein	ja[b]	abgeschlossen	16 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD (6 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (4 Wochen) und einer Placebo-Phase (6 Wochen) – Placebo (6 Wochen) gefolgt von einer Auswaschphase (4 Wochen) und einer Sitagliptin-Phase (6 Wochen)

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

b: Finanzieller Sponsor

c: Investigator Initiated Study

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

*21 Studien aus der Studienliste der Ersteinreichung sind in folgender Liste nicht mehr dargestellt, da diese Studien keine Patienten im untersuchten Anwendungsgebiet enthalten oder keine RCTs sind.

BID: zweimal täglich; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; QD: einmal täglich; QW: einmal wöchentlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TID: dreimal täglich

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Siehe Abschnitt 4.3.1.1.1, Tabelle 4-18.

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Tabelle 4-110: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P035	ja	ja	abgeschlossen	Phase A (placebokontrolliert): 24 Wochen Phase B (aktiv kontrolliert): 30 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/Tag (bis max. 8 mg/Tag) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Glimepirid ≥ 4 mg/Tag (bis max. 8 mg/Tag) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (Patienten wechseln in Phase B in den Pioglitazon-Arm) Notfalltherapie mit Pioglitazon 15-45 mg QD für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in beiden Armen (nur in Phase A). Phase B: – Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/Tag (bis max. 8 mg/Tag) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Pioglitazon 30 mg + Glimepirid ≥ 4 mg/Tag (bis max. 8 mg/Tag) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P056	nein	ja	abgeschlossen	Phase A (doppelblind): 12 Wochen Phase B (offen): 40 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 50 mg QD + Glimepirid – Placebo + Glimepirid (Patienten wechseln in Phase B in einen Sitagliptin-Arm) Phase B: – Sitagliptin 50 oder 100 mg QD + Glimepirid
TECOS	nein	ja	abgeschlossen	ca. 3 Jahre	– Sitagliptin 50 oder 100 mg QD (in Abhängigkeit von der Nierenfunktion) – Placebo Therapie zusätzlich zu einer unzureichenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P253	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Gliclazid (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg/Tag non-modified release) oder Glimepirid (≥ 3 mg QD) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Gliclazid (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg/Tag non-modified release) oder Glimepirid (≥ 3 mg QD) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
ONO-5435-17	nein	ja	abgeschlossen	Phase A (doppelblind): 12 Wochen Phase B (offen): 40 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 50 mg QD + Sulfonylharnstoff – Placebo + Sulfonylharnstoff Phase B: – Sitagliptin 50 oder 100 mg QD + Sulfonylharnstoff
P370	nein	ja[a]	laufend	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie zusätzlich zur bereits bestehenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P381	nein	ja[a]	abgebrochen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg – Placebo Begleitmedikation mit anderen oralen Antidiabetika war erforderlich.
P839	nein	ja[a]	laufend	28 Tage	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie konnte zu Diät alleine oder zusätzlich zu bis zu zwei oralen antihyperglykämischen Therapien erfolgen (inkl. Insulin; allerdings sollte die Dosis so stabil wie möglich gehalten werden).
P859	nein	ja[a]	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Begleitmedikation mit Insulin, Metformin, SGLT-2 Inhibitoren, Glinide oder Glitazone (als Mono- oder Kombinationstherapie) war erforderlich.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
098-00	nein	nein[b]	abgeschlossen	12 Monate	– Sitagliptin 100 mg QD + Sulfonylharnstoff ± Metformin – Rosiglitazon 8 mg/Tag oder Pioglitazon 45 mg/Tag + Sulfonylharnstoff ± Metformin (historische Kohorte)

a: Finanzieller Sponsor

b: Investigator Initiated Study

QD: Einmal täglich; SGLT-2: Sodium/Glucose-Cotransporter-2; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

Tabelle 4-111: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P035	ja	ja	abgeschlossen	Phase A (placebokontrolliert): 24 Wochen Phase B (aktiv kontrolliert): 30 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/Tag (bis max. 8 mg/Tag) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Glimepirid ≥ 4 mg/Tag (bis max. 8 mg/Tag) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (Patienten wechseln in Phase B in den Pioglitazon-Arm) Notfalltherapie mit Pioglitazon 15-45 mg QD für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in beiden Armen (nur in Phase A). Phase B: – Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/Tag (bis max. 8 mg/Tag) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Pioglitazon 30 mg + Glimepirid ≥ 4 mg/Tag (bis max. 8 mg/Tag) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P229	nein	ja	abgeschlossen	Phase A (placebokontrolliert): 24 Wochen Phase B (aktiv kontrolliert): 30 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD + Gliclazid (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg/Tag non-modified release) oder Glimepirid (≥ 2 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Gliclazid (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg/Tag non-modified release) oder Glimepirid (≥ 2 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Phase B: – Sitagliptin 100 mg QD + Gliclazid (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg/Tag non-modified release) oder Glimepirid (≥ 2 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Pioglitazon 30 mg QD + Gliclazid (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg/Tag non-modified release) oder Glimepirid (≥ 2 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P253	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Gliclazid (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg/Tag non-modified release) oder Glimepirid (≥ 3 mg QD) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Gliclazid (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg/Tag non-modified release) oder Glimepirid (≥ 3 mg QD) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P313	nein	ja	abgeschlossen	Phase A: 20 Wochen Phase B: 24 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Phase B (Patienten mit HbA1c-Wert ≥ 7 %): – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag + Acarbose (bis 100 mg TID) – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag + Repaglinid (bis 16 mg/Tag) – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag + Glimepirid 1-6 mg/Tag – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag + Gliclazid 30-120 mg/Tag

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P370	nein	ja[a]	laufend	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie zusätzlich zur bereits bestehenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P381	nein	ja[a]	abgebrochen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg – Placebo Begleitmedikation mit anderen oralen Antidiabetika war erforderlich.
P403	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag ± Glimepirid 1-6 mg QD (ab Woche 12) – Liraglutid (0,6-1,8 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P838[b]	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Dapagliflozin 5 mg QD (Aufdosierung bis 10 mg QD) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P839	nein	ja[a]	laufend	28 Tage	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie konnte zu Diät alleine oder zusätzlich zu bis zu zwei oralen antihyperglykämischen Therapien erfolgen (inkl. Insulin; allerdings sollte die Dosis so stabil wie möglich gehalten werden).

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P859	nein	ja[a]	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Begleitmedikation mit Insulin, Metformin, SGLT-2 Inhibitoren, Glinide oder Glitazone (als Mono- oder Kombinationstherapie) war erforderlich.
098-00	nein	nein[c]	abgeschlossen	12 Monate	– Sitagliptin 100 mg QD + Sulfonylharnstoff ± Metformin – Rosiglitazon 8 mg/Tag oder Pioglitazon 45 mg/Tag + Sulfonylharnstoff ± Metformin (historische Kohorte)

a: Finanzieller Sponsor

b: Im Vergleich zur Zweiteinreichung wurde diese Studie aufgrund des Protokoll Amendment_02 neu hinzugefügt, da die Studienpopulation auf Patienten mit einer Dreifachtherapie von Sitagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin erweitert wurde.

c: Investigator Initiated Study.

BID: zweimal täglich; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; QD: einmal täglich; SGLT-2: Sodium/Glucose-Cotransporter-2; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin; TID: dreimal täglich

Zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin)

Tabelle 4-112: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers Zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P051	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + stabile Insulindosis ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + stabile Insulindosis ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
TECOS	nein	ja	abgeschlossen	ca. 3 Jahre	– Sitagliptin 50 oder 100 mg QD (in Abhängigkeit von der Nierenfunktion) – Placebo Therapie zusätzlich zu einer unzureichenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P106	nein	ja	abgeschlossen	Phase A (doppelblind): 16 Wochen Phase B (offen): 36 Wochen	– Sitagliptin 50 mg QD (nach 16 Wochen Titration auf 100 mg QD möglich) + stabile Insulindosis – Placebo (nach 16 Wochen Wechsel in den Sitagliptin-Arm) + stabile Insulindosis
P254	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + stabile Insulindosis ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + stabile Insulindosis ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P260	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Insulin (Insulindosis-Steigerung war möglich) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Insulin (Insulindosis-Steigerung war möglich) ± Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P365	nein	ja[a]	abgeschlossen, Publikation wird erstellt	24-26 Wochen	Im Krankenhaus: – Sitagliptin 50-100 mg QD + Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) + schnellwirksames Insulinanalogon (Lispro, Aspart oder Glulisin) falls erforderlich – Basis-Bolus-Therapie mit Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) und schnellwirksamem Insulinanalogon vor dem Essen + schnellwirksames Insulinanalogon falls erforderlich Nach Krankenhausentlassung: – Entlassung mit HbA1c ≤ 7 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1.000 mg BID) – Entlassung mit HbA1c zwischen 7 % und 9 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					4 Wochen: 50/1.000 mg BID) + Glargin 50 % (Dosisanpassung war möglich) – Entlassung mit HbA1c > 9 %: Sitagliptin und Metformin 50/500 mg BID (bei Verträglichkeit nach 4 Wochen: 50/1.000 mg BID) + Glargin 80 % (Dosisanpassung war möglich)
P370	nein	ja[a]	laufend	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie zusätzlich zur bereits bestehenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P839	nein	ja[a]	laufend	28 Tage	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Therapie konnte zu Diät alleine oder zusätzlich zu bis zu zwei oralen antihyperglykämischen Therapien erfolgen (inkl. Insulin; allerdings sollte die Dosis so stabil wie möglich gehalten werden).
P840	nein	ja[a]	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin/Metformin (max. 50/1.000 mg BID), Insulin und Lebensstilanpassung – Standardversorgung

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P845	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Insulin 10 IE QD (Insulindosis-Steigerung war möglich) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag – Placebo + Insulin 10 IE QD (Insulin-dosis-Steigerung war möglich) + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
P856	nein	ja[a]	laufend	1 Woche	– Sitagliptin – Placebo Begleitmedikation mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin war möglich.
P859	nein	ja[a]	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Placebo Begleitmedikation mit Insulin, Metformin, SGLT-2 Inhibitoren, Glinide oder Glitazone (als Mono- oder Kombinationstherapie) war erforderlich.
405-00	nein	ja[a]	abgeschlossen	8 Tage	– Sitagliptin 50-100 mg QD + Lispro/Aspart falls erforderlich – Sitagliptin 50-100 mg QD + Glargin (Dosisanpassung war möglich) + Lispro/Aspart falls erforderlich – Basis-Bolus-Therapie mit Glargin QD (Dosisanpassung war möglich) und Lispro/Aspart vor dem Essen + Lispro/Aspart falls erforderlich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
407-00	nein	ja[a]	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.000 mg BID + Insulin > 10 IE QD/BID – Glimepirid 1-3 mg QD + Metformin ≥ 1.000 mg BID + Insulin > 10 IE QD/BID
407-867	nein	ja[a]	laufend	1-24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Insulin + Metformin – Placebo + Insulin + Metformin
a: Finanzieller Sponsor BID: zweimal täglich; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; IE: Internationale Einheit; QD: einmal täglich; SGLT-2: Sodium/Glucose-Cotransporter-2; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin					

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal-Proliferator-activated-Receptor-gamma(PPARγ)-Agonisten

Tabelle 4-113: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Zweifachtherapie in Kombination mit einem PPARγ-Agonisten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P019	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 30 mg oder 45 mg QD + Metformin – Placebo + Pioglitazon 30 mg oder 45 mg QD + Metformin

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P061	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Pioglitazon 30 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 30 mg QD – Placebo
P064v1	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 30 mg QD – Placebo
P064X1	nein	ja	abgeschlossen	54 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 45 mg QD – Pioglitazon 45 mg QD + Placebo

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P102	nein	ja	abgeschlossen	54 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD – Pioglitazon 15 mg QD – Pioglitazon 30 mg QD – Pioglitazon 45 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 15 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 30 mg QD – Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon 45 mg QD Notfalltherapie mit Metformin zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen.
QD: einmal täglich					

Orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem PPARγ-Agonisten und Metformin

Tabelle 4-114: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Dreifachtherapie in Kombination mit einem PPARγ-Agonisten und Metformin – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P052	nein	ja	abgeschlossen	Phase A: 18 Wochen Phase B: 36 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Rosiglitazon + Metformin – Placebo + Rosiglitazon + Metformin Notfalltherapie mit Glipizid (Aufdosierung bis 40 mg/Tag) zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen (in beiden Phasen)
P128	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazon + Metformin – Placebo QD + Pioglitazon + Metformin Notfalltherapie mit Glipizid zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen
QD: einmal täglich					

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Ertugliflozin

Tabelle 4-115: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Zweifachtherapie in Kombination mit Ertugliflozin – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
MK-8835 P005	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	– Ertugliflozin 5 mg QD+ Placebo zu Ertugliflozin 10 mg QD+ Sitagliptin 100 mg QD – Ertugliflozin 5 mg QD+ Ertugliflozin 10 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD – Ertugliflozin 5 mg QD + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg QD + Placebo zu Sitagliptin 100 mg QD – Ertugliflozin 5 mg QD + Ertugliflozin 10 mg QD + Placebo zu Sitagliptin 100 mg QD – Placebo zu Ertugliflozin 5 mg QD+ Placebo zu Ertugliflozin 10 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD Alle Patienten erhielten Metformin ≥ 1.500 mg/Tag. Notfalltherapie mit Insulin oder Glimepirid zusätzlich für Patienten, die glykämische

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen.
MK-8835 P006 (VERTIS SITA 2)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	– Ertugliflozin 5 mg QD + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg QD – Ertugliflozin 5 mg QD + Ertugliflozin 10 mg QD – Placebo zu Ertugliflozin 5 mg/einmal täglich + Placebo zu Ertugliflozin 10 mg/einmal täglich. Alle Patienten erhielten Metformin ≥ 1.500 mg QD und Sitagliptin 100 mg QD. Notfalltherapie mit Glimepirid QD zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in allen Armen. Wenn Glimepirid als nicht geeignet eingeschätzt wurde, bestand die Notfalltherapie aus Insulin.
MK-8835 P017	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	– Ertugliflozin 5 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD – Ertugliflozin 15 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD – Placebo QD
QD: einmal täglich					

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Arcabose

Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur oralen Zweifachtherapie in Kombination mit Arcabose – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
P130	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	– Sitagliptin 100 mg QD + Arcabose 50 mg oder 100 mg TID – Placebo + Arcabose 50 mg oder 100 mg TID Notfalltherapie mit Glimepirid zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in beiden Armen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P313	nein	ja	abgeschlossen	Phase A: 20 Wochen Phase B: 24 Wochen	Phase A: – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag Phase B (Patienten mit HbA1c-Wert ≥ 7 %): – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1500 mg/Tag + Acarbose (bis 100 mg TID) – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag + Repaglinid (bis 16 mg/Tag) – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag + Glimepirid 1-6 mg/Tag – Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag + Gliclazid 30-120 mg/Tag
HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; QD: einmal täglich; TID: dreimal täglich					

Der Stand der Information in Tabelle 4-109 bis Tabelle 4-116 ist der 10. Juli 2018.

Tabelle 4-117: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Meta-Analyse mit IPD herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Monotherapie	
P005	Behandlungsdauer
P028	Prüfintervention
P043	Land
P044	Land
P045	Behandlungsdauer
P054	Prüfintervention
P059	Behandlungsdauer
P063	Prüfintervention
P073	Prüfintervention
P077	Behandlungsdauer
P136	Land
P142	Vergleichsintervention
P158	Publikationstyp
P262	Behandlungsdauer
P263	Behandlungsdauer
P355	Behandlungsdauer
P370	Patientenpopulation
P374	Patientenrelevante Endpunkte
P380	Patientenrelevante Endpunkte
P823	Behandlungsdauer
P828	Prüfintervention
P833	Prüfintervention
P839	Behandlungsdauer
P856	Behandlungsdauer
MK-3102-020	Prüfintervention
071-00	Patientenrelevante Endpunkte
087-00	Behandlungsdauer
089-00	Behandlungsdauer
097-00	Patientenrelevante Endpunkte
101-00	Behandlungsdauer
107-00	Behandlungsdauer
114-00	Patientenrelevante Endpunkte

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
119-00	Behandlungsdauer
159-00	Behandlungsdauer
171-00	Behandlungsdauer
172-00	Behandlungsdauer
175-00	Behandlungsdauer
188-00	Datenzugang
207-00	Behandlungsdauer
210-00	Patientenrelevante Endpunkte
264-00	Patientenrelevante Endpunkte
268-00	Patientenrelevante Endpunkte
308-00	Behandlungsdauer
405-00	Behandlungsdauer
406-00	Behandlungsdauer
Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	
P015	Behandlungsdauer
P057	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
P078	Vergleichsintervention
TECOS	Patientenrelevante Endpunkte
P136	Vergleichsintervention
P158	Publikationstyp
P189	Publikationstyp
P202	Datenzugang
P262	Behandlungsdauer
P263	Behandlungsdauer
P331	Behandlungsdauer
P333	Patientenpopulation
P365	Datenzugang
P366	Behandlungsdauer
P370	Patientenpopulation
P374	Patientenrelevante Endpunkte
P380	Datenzugang
P381	Patientenpopulation
P821	Behandlungsdauer
P823	Behandlungsdauer
P826	Datenzugang

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
P839	Behandlungsdauer
P848	Patientenrelevante Endpunkte
P856	Behandlungsdauer
P859	Datenzugang
MK-3102-P026	Vergleichsintervention
MK-0893-P015	Behandlungsdauer
MK-8835-P006	Vergleichsintervention
065-00	Patientenrelevante Endpunkte
069-00	Patientenrelevante Endpunkte
087-00	Behandlungsdauer
107-00	Vergleichsintervention
119-00	Vergleichsintervention
159-00	Behandlungsdauer
160-00	Patientenrelevante Endpunkte
171-00	Patientenrelevante Endpunkte
172-00	Behandlungsdauer
173-00	Behandlungsdauer
210-00	Patientenrelevante Endpunkte
406-00	Behandlungsdauer
Orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	
P056	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
TECOS	Patientenrelevante Endpunkte
ONO-5435-17	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
P370	Patientenpopulation
P381	Patientenpopulation
P839	Behandlungsdauer
P859	Datenzugang
098-00	Patientenrelevante Endpunkte
Orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	
TECOS	Patientenrelevante Endpunkte
P313	Vergleichsintervention
P370	Patientenpopulation
P381	Patientenpopulation
P839	Behandlungsdauer
P859	Datenzugang

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
098-00	Patientenrelevante Endpunkte
Zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin)	
TECOS	Patientenrelevante Endpunkte
P106	Prüfintervention (Dosierung nicht gemäß europäischer Zulassung)
P365	Datenzugang
P370	Patientenpopulation
P839	Behandlungsdauer
P840	Prüfintervention
P845	Patientenrelevante Endpunkte
P856	Behandlungsdauer
P859	Datenzugang
405-00	Behandlungsdauer
407-00	Patientenrelevante Endpunkte
407-867	Behandlungsdauer
Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Ertugliflozin	
P006	Vergleichsintervention
Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Arcabose	
P313	Vergleichsintervention

Für die systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin werden aus der folgenden Studienliste geeignete Studien entsprechend den Einschlusskriterien im Abschnitt 4.2.2 identifiziert. Ergänzend werden Studien, die durch manuelle Recherche identifiziert wurden, dargestellt.

Tabelle 4-118: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MK-0431-828	nein	ja[b]	laufend	12 Wochen	– Sitagliptin 50 mg oral – Glimeprid 1 mg oral
MK-0431-857	nein	ja[b]	abgeschlossen	19 Monate	– Sitagliptin 100mg QD – Placebo

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MK-0431-201	nein	ja[a]	abgeschlossen	Bis zu 156 Wochen	– Sitagliptin + Metformin – Sulfonylharnstoff (Gliclazid, Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin – Sitagliptin mit oder ohne eine andere antihyperglykämische Therapie (Insulin, Glinide, Sulfonylharnstoff, Glitazon, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Kombination aus diesen)
Inzucchi et al., 2015	nein	ja[a]	abgeschlossen	k. A.	– Sitagliptin + Metformin – Sulfonylharnstoff + Metformin
Ejzykowicz et al. 2018	nein	ja[a]	abgeschlossen	k. A.	– Sitagliptin + Metformin – Metformin
Goldshtein et al., 2016	nein	ja[a]	abgeschlossen	k. A.	– Sitagliptin + Metformin – Sulfonylharnstoff + Metformin

a: Finanzieller Sponsor
b: Investigator Initiated Study
k. A.: keine Angaben; QD: einmal täglich

Der Stand der Information in Tabelle 4-118 ist der 10. Juli 2018.

Tabelle 4-119: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MK-0431-828	Prüfintervention
MK-0431-857	Patientenrelevante Endpunkte
Inzucchi et al., 2015	Patientenrelevante Endpunkte
Ejzykowicz et al. 2018	Patientenrelevante Endpunkte
Goldshtein et al., 2016	Patientenrelevante Endpunkte

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin (TECOS)

Die im Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Juli 2018 in der MEDLINE-, EMBASE- und der Cochrane- Datenbank über die Suchoberfläche Ovid durchgeführt.

Die Suche nach Studien mit Sitagliptin ergab insgesamt 4.250 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 1.126) wurden die verbleibenden 3.124 Publikationen gemäß den im Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-14) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstract wurden 3.099 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 25 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von diesen erfüllten 14 Publikationen, die sich auf eine relevante Studie beziehen, die Einschlusskriterien (Abbildung 4-6).

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

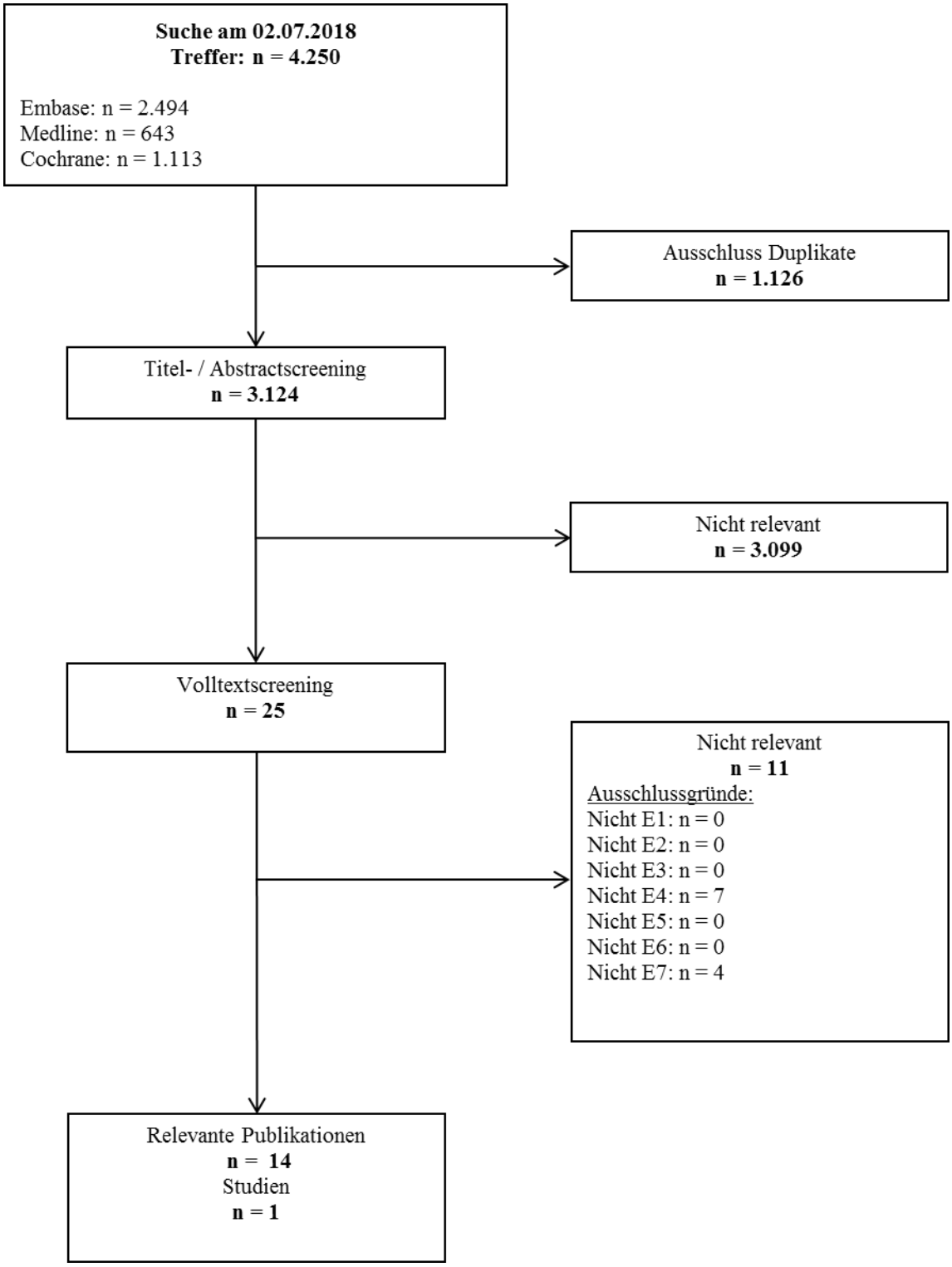


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin (TECOS)

Nach den Ein-und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 14 Publikationen zur Studie TECOS identifiziert. Es handelt sich hierbei um die Primärpublikation von Green et al. 2015 [101]

und 13 Sekundärpublikationen. Diese Sekundärpublikationen wurden für die Fragestellung in der vorliegenden Nutzungbewertung als nicht relevant angesehen (Tabelle 4-120).

Tabelle 4-120: Sekundärpublikationen zu TECOS

#	**Quelle**
1)	Alfredsson, J.; Green, J. B.; Stevens, S. R.; Reed, S. D.; Armstrong, P. W.; Angelyn Bethel, M.; Engel, S. S.; McGuire, D. K.; Van de Werf, F.; Hramiak, I.; White, H. D.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Group, T. S.. 2018. Sex differences in management and outcomes of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: A report from TECOS. Diabetes, Obesity & Metabolism, 19: 19
2)	Bethel, M. A.; Engel, S. S.; Green, J. B.; Huang, Z.; Josse, R. G.; Kaufman, K. D.; Standl, E.; Suryawanshi, S.; Van de Werf, F.; McGuire, D. K.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Group, T. S.. 2017. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Care, 40(4): 494-501
3)	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.; 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
4)	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.Group, T. S.. 2017. Pancreatic Safety of Sitagliptin in the TECOS Study. Diabetes Care, 40(2): 164-170
5)	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.Group, T. S.. 2016. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. Diabetes Care, 39(12): 2304-2310
6)	Davis, T. M. E.; Mulder, H.; Lokhnygina, Y.; Aschner, P.; Chuang, L. M.; Raffo Grado, C. A.; Standl, E.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2018. Effect of race on the glycaemic response to sitagliptin: Insights from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(6): 1427-1434
7)	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, 19(11): 1587-1593
8)	Josse, R. G.; Majumdar, S. R.; Zheng, Y.; Adler, A.; Bethel, M. A.; Buse, J. B.; Green, J. B.; Kaufman, K. D.; Rodbard, H. W.; Tankova, T.; Westerhout, C. M.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Armstrong, P. W.. 2016. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: results from the TECOS trial. Diabetes, obesity & metabolism, (pagination)
9)	McGuire, D. K.; Van De Werf, F.; Armstrong, P. W.; Standl, E.; Koglin, J.; Green, J. B.; Bethel, M. A.; Cornel, J. H.; Lopes, R. D.; Halvorsen, S.; Ambrosio, G.; Buse, J. B.; Josse, R. G.; Lachin, J. M.; Pencina, M. J.; Garg, J.; Lokhnygina, Y.; Holman, R. R.Peterson, E. D.. 2016. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiology, 1(2): 126-135
10)	Navar, A. M.; Gallup, D. S.; Lokhnygina, Y.; Green, J. B.; McGuire, D. K.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Engel, S. S.; Lachin, J. M.; Standl, E.; Van De Werf, F.; Holman, R. R.Peterson, E. D.. 2017. Hypertension Control in Adults with Diabetes Mellitus and Recurrent Cardiovascular Events: Global Results from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin. Hypertension, 70(5): 907-914
11)	Reed, S. D.; Li, Y.; Leal, J.; Radican, L.; Adler, A. I.; Alfredsson, J.; Buse, J. B.; Green, J. B.; Kaufman, K. D.; Riefflin, A.; Van de Werf, F.; Peterson, E. D.; Gray, A. M.Holman, R. R.. 2018. Longitudinal medical resources and costs among type 2 diabetes patients participating in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(7): 1732-1739
12)	Sharma, A.; Green, J. B.; Dunning, A.; Lokhnygina, Y.; Al-Khatib, S. M.; Lopes, R. D.; Buse, J. B.; Lachin, J. M.; Van De Werf, F.; Armstrong, P. W.; Kaufman, K. D.; Standl, E.; Chan, J. C. N.;

#	Quelle
	Distiller, L. A.; Scott, R.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2017. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the TECOS trial. Diabetes Care, 40(12): 1763-1770
13)	Standl, E.; Stevens, S. R.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Chan, J. C. N.; Green, J. B.; Lachin, J. M.; Scheen, A.; Travert, F.; Van De Werf, F.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2018. Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOSSuggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype. Diabetes Care, 41(3): 596-603

Suche nach weiteren Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Für die Meta-Analyse mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin wurden durch die bibliografischen Literaturrecherche, wie im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt, die Studien P024, P803 und HARMONY 3 als geeignete Studien identifiziert.

Für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin werden Studien berücksichtigt, für die MSD uneingeschränkten Zugang zu den Datensätzen hat, um ein Pooling der Daten vornehmen zu können. Daher war die primäre Informationsquelle zur Identifizierung von relevanten Studien die Studienlisten des pharmazeutischen Herstellers (Tabelle 4-109 bis Tabelle 4-116).

Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, wurde am 02. Juli 2018 eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 9.269 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 2.796) wurden die verbleibenden 6.473 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien im Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-16) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 5.662 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 811 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Es erfüllte keine der Studien die Einschlusskriterien (Abbildung 4-7).

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

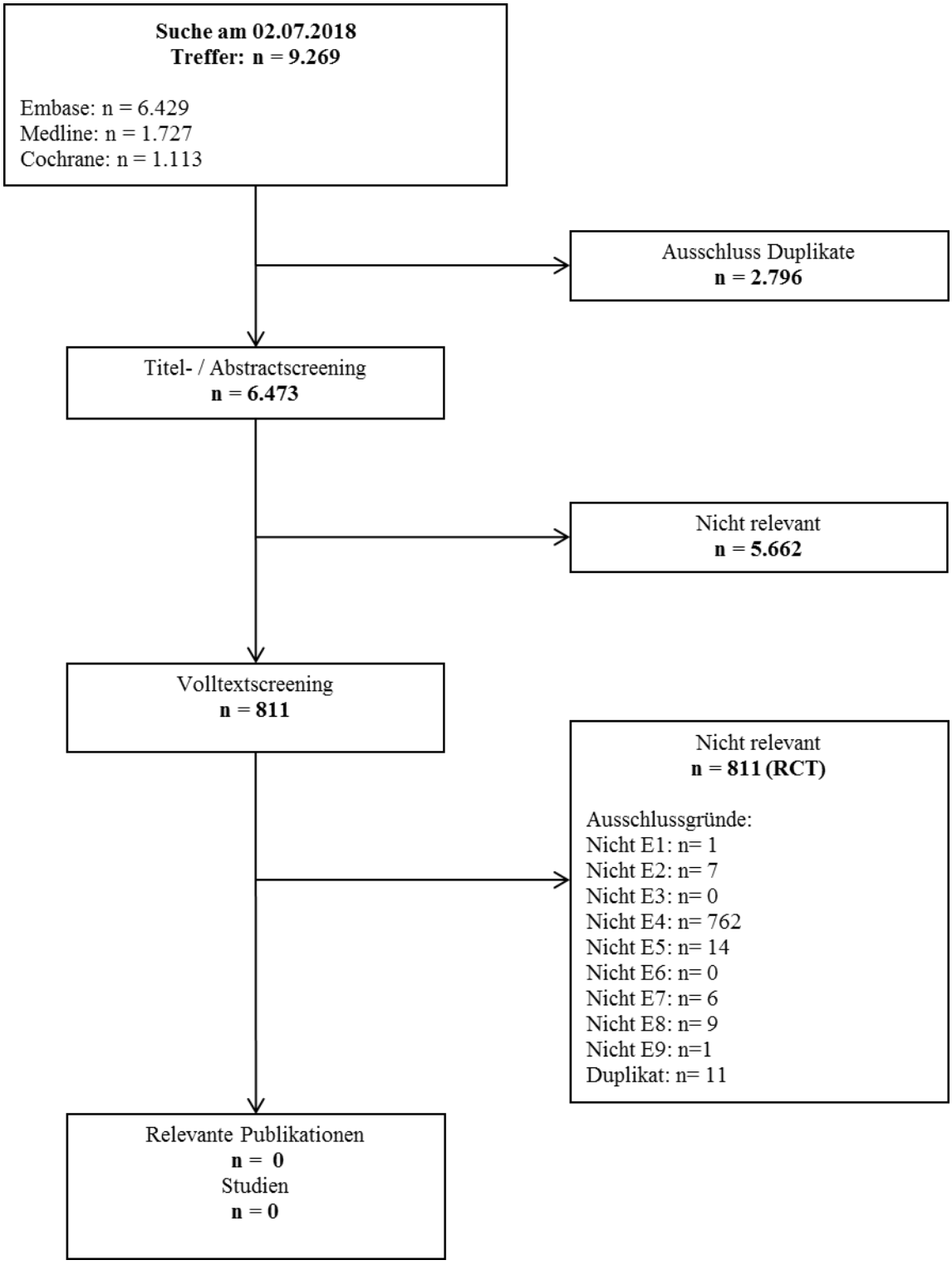


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Für die systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin wurde die im Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche am 02. Juli 2018 in der MEDLINE-, EMBASE- und der Cochrane-Datenbank über die Suchoberfläche Ovid durchgeführt.

Die Suche nach Studien mit Sitagliptin ergab insgesamt 9.269 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 2.796) wurden die verbleibenden 6.473 Publikationen gemäß den im Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-17) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstract wurden 5.662 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 811 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von diesen erfüllte eine Publikation, die sich auf eine relevante Studie bezieht, die Einschlusskriterien (Abbildung 4-8).

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

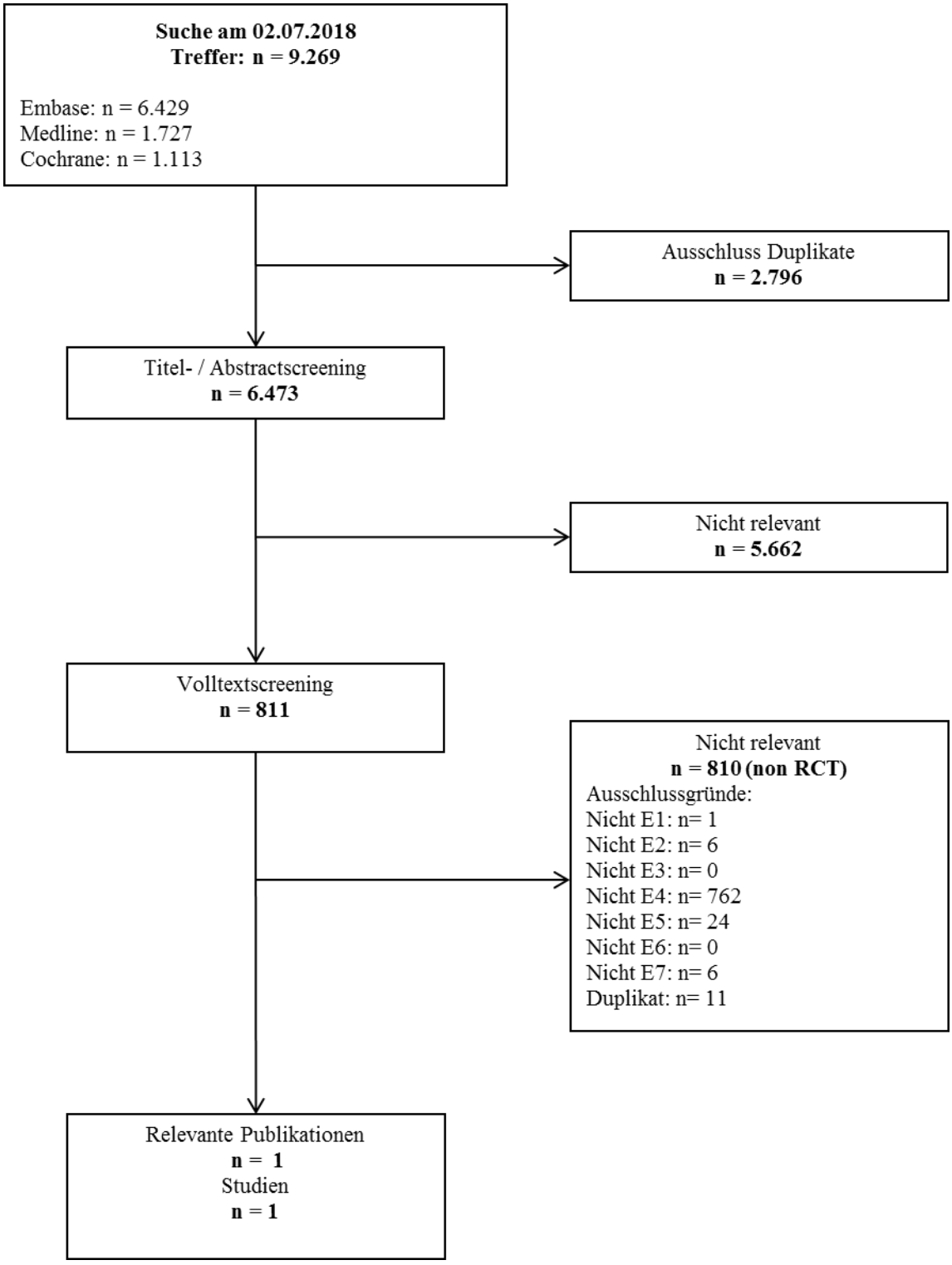


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeittstudien mit Sitagliptin (TECOS)

Die Suche erfolgte am 02. Juli 2018 in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien im Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-14) auf ihre Relevanz bewertet.

Die Suche in den Studienregistern lieferte vier relevante Treffer, die sich alle auf die gleichen Studien beziehen. Es wurde eine relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-121).

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

Tabelle 4-121: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeittstudien mit Sitagliptin (TECOS)

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)**
P082 - TECOS	ClinicalTrials.gov [102] EU Clinical Trials Register [103] ICTRP Search Portal [104] PharmNet.Bund [105]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-121 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 4-121 ist der 02. Juli 2018.

Suche nach weiteren Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Für die Meta-Analyse mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin wurden durch die Suche in Studienregistern, wie im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt, die Studien P024, P803 und HARMONY 3 als geeignete Studien identifiziert.

Für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin werden Studien berücksichtigt, für die MSD uneingeschränkten Zugang zu den Datensätzen hat, um ein Pooling der Daten vornehmen zu können. Daher war die primäre Informationsquelle zur Identifizierung von relevanten Studien die Studienlisten des pharmazeutischen Herstellers (Tabelle 4-109 bis Tabelle 4-116).

Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, erfolgten Suchen am 02. Juli 2018 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien im Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-16) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden zwei weitere Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin erfüllten.

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

Tabelle 4-122: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – 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)**
NCT00700817	Clinicaltrials.gov [106]	nein	nein	abgeschlossen
NCT00838903 (HARMONY 3)	Clinicaltrials.gov [78] ICTRP [81]	nein	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-122 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 4-122 ist der 02. Juli 2018.

Für die systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin erfolgten die Suchen in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien im Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-17) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (Tabelle 4-123).

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

Tabelle 4-123: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien 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)**
NCT01289990	clinicaltrials.gov [107]	nein	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-123 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 4-123 ist der 02. Juli 2018.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin (TECOS)

Tabelle 4-124: Studienpool der randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
TECOS	nein	ja	nein	ja [108]	ja ClinicalTrials.gov [102] EU Clinical Trials Register [103] ICTRP Search Portal [104] PharmNet.Bund [105]	ja [101]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Tabelle 4-125: Studienpool – Meta-Analyse mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

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						
-	-	-	-	-	-	-
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
P024	ja	ja	nein	ja [82]	ja [68-72]	ja [83-86]
P803	nein	ja	nein	ja [87]	ja [73-77]	ja [88]
HARMONY 3	nein	nein	ja	ja [35]	ja [78-81]	ja [89, 90]

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.

Tabelle 4-126: Studienpool – Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewerten den 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						
-	-	-	-	-	-	-
aktiv kontrolliert, Studienarme ohne Sitagliptin						
Monotherapie						
P010[d]	ja[e]	ja	nein	ja [109]	[110]	ja [111, 112]
P014[f]	ja[g]	ja	nein	ja [113]	[114]	ja [115]
P021	ja	ja	nein	ja [116]	[117]	ja [118]
P023	ja	ja	nein	ja [119]	[120]	ja [121]
P040	nein	ja	nein	ja [122]	[123]	ja [124]
P047	nein	ja	nein	ja [125]	[126]	ja [127]
P049	ja	ja	nein	ja [128]	[129]	ja [130]
P061	nein	ja	nein	ja [131]	[132]	ja [133]
P121[h]	nein	ja	nein	ja [134]	[135]	ja [136]
P251	nein	ja	nein	ja [137]	[138]	ja [139]
Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin						
P020	ja	ja	nein	ja [140]	[141]	ja [142, 143]
P024	ja	ja	nein	ja [82]	[68]	ja [84-86, 111]
P036[i,j]	ja[k]	ja	nein	ja [144]	[145]	ja [146]
P053	nein	ja	nein	ja [147]	[148]	ja [149]
P066	nein	ja	nein	ja [150]	[151]	ja [152]
P068[l]	nein	ja	nein	ja [153]	[154]	ja [155]
P074	nein	ja	nein	ja [156]	[157]	ja [158]
P079	nein	ja	nein	ja [159]	[160]	ja [161, 162]

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])
P211	nein	ja	nein	ja [163]	[164]	nein
P266	nein	ja	nein	ja [165]	[166]	nein
P403[m]	nein	ja	nein	ja [167]	[168]	ja [169]
P801	nein	ja	nein	ja [170]	[171]	ja [172]
P803	nein	ja	nein	ja [87]	[73]	ja [88, 111]
P838[n]	nein	ja	nein	ja [173]	[174]	nein
MK-8835-P005[o]	nein	ja	nein	ja [175]	[176]	ja [177]
MK-8835-P016[p]	nein	ja	ja (Pfizer[q])	ja [178]	[179]	ja [180]
Orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin						
P035[r]	ja	ja	nein	ja [181]	[182]	ja [183]
P229	nein	ja	nein	ja [184]	[185]	ja [186]
P253[s]	nein	ja	nein	ja [187]	[188]	ja [189]
Zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin)						
P051	ja	ja	nein	ja [190]	[191]	ja [192]
P254	nein	ja	nein	ja [193]	[194]	ja [195]
P260	ja	ja	nein	ja [196]	[197]	ja [198]
Orale Zweifachtherapie in Kombination mit PPARγ-Agonisten						
P019	nein	ja	nein	ja [199]	[200]	ja [201]
P064[t]	nein	ja	nein	ja [202]	P064v1: [203] P064X1: [204]	ja [205, 206]
P102[u]	nein	ja	nein	ja [207]	[208]	ja [209]
Orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem PPARγ-Agonisten und Metformin						
P052	nein	ja	nein	ja [210]	[211]	ja [212]
P128	nein	ja	nein	ja [213]	[214]	ja [215]
Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Ertugliflozin						
MK-8835 P017	ja	ja	nein	ja [216]	[217]	ja [218]
Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Arcabose						
P130	nein	ja	nein	ja [219]	[220]	ja [221]

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, 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.

d: P010 besteht aus P010 (Basisstudie), P010-10 (erste Extensionsstudie) und P010-20 (zweite Extensionsstudie).

e: Dies gilt nur für P010 (Basisstudie) und P010-10 (erste Extensionsstudie).

f: P014 besteht aus P014 (Basisstudie), P014-10 (erste Extensionsstudie) und P014-20 (zweite Extensionsstudie).

g. Dies gilt nur für P014 (Basisstudie) und P014-10 (erste Extensionsstudie).

h: Studie auch in Studienliste „Orale Zweifachtherapie mit Metformin“ aufgeführt.

i: P036 besteht aus P036 (Basisstudie Phase A und B) und P036-10 (Extensionsstudie: Phase C)

j: Studie auch in Studienliste „Monotherapie“ aufgeführt.

k: Dies gilt nur für P036 (Basisstudie Phase A und B)

l: Studie auch in Studienliste „Monotherapie“ aufgeführt.

m: Studie auch in Studienliste „Orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin“ aufgeführt.

n: Studie auch in Studienliste „Orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin“ aufgeführt.

o: Diese Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK-8835. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin + Metformin beinhaltet, wird diese Studie in Studienliste „Orale Zweifachkombination mit Metformin“ und auch in Studienliste „Orale Zweifachkombination mit Ertugliflozin“ aufgeführt.

p: Diese Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK-8835. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin + Metformin beinhaltet, wird diese Studie in Studienliste „Orale Zweifachkombination mit Metformin“ und auch in Studienliste „Orale Zweifachkombination mit Ertugliflozin“ aufgeführt.

q: MSD erhielt nach Studienende uneingeschränkten Datenzugang.

r: Studie auch in Studienliste „Orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff“ aufgeführt.

s: Studie auch in Studienliste „Orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff“ aufgeführt.

t: P064 besteht aus P064v1 (Basisstudie) und P064X1 (erste Extensionsstudie).

u: Studie auch in Studienliste „Monotherapie“ aufgeführt.

PPARγ: Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma

Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien mit Ausnahme E8 Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie Suchen in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Es wurden zwei weitere relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-127).

Tabelle 4-127: Studienpool – RCTs mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
keine relevanten Studien identifiziert						
aktiv kontrolliert						
NCT00700817	nein	nein	ja	nein	ja [106]	nein
NCT00838903 (HARMONY3)	nein	nein	ja	ja [35]	ja [78]	nein

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

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.

Tabelle 4-128: Studienpool – Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
keine relevanten Studien identifiziert						
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MK-0431-201	nein	ja	nein	ja [222]	ja [223]	ja [224]
Chung_2016	nein	nein	ja	nein	nein	ja [225]

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])
NCT01289990	nein	nein	ja	nein	ja [107]	nein
Wang_2018[d]	nein	nein	ja	nein	nein	ja [226, 227]
Kim_2017[d]	nein	nein	ja	nein	nein	ja [228]
Yang_2017[d]	nein	nein	ja	nein	nein	ja [229]

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.

d: Studie, die über die manuelle Recherche identifiziert wurden.

Für die systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin werden geeignete Studien, die durch manuelle Recherche identifiziert wurden, mitberücksichtigt. Insgesamt konnten drei weitere nicht randomisierte Studien, die für die vorliegende Fragestellung relevant sind, identifiziert werden. Diese sind in der Tabelle 4-128 mit einer Fußnote gekennzeichnet.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.2.1.1 Randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin (TECOS)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-129: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (TECOS) – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TECOS	Phase III, RCT, multinational, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten (≥ 50 Jahre) mit T2DM - die bereits auf einer stabilen Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazone, Insulin [mit oder ohne Metformin]) sind - mit einem HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 8,0 % - mit einer kardiovaskulären Vorerkrankung	eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m^2: Sitagliptin 100 mg QD (N = 6.575) Placebo 100 mg QD (N = 6.602) eGFR 30 - 50 ml/min/1,73 m^2: Sitagliptin 50 mg QD (N = 691) Placebo 50 mg QD (N = 671)	Ergebnisgesteuerte Studie: Studienende nach 1.300 Ereignissen, die dem primären Endpunkt zuzuordnen sind Studiendauer: ca. 3 Jahre	674 Studienzentren in 38 Ländern: Argentinien (23) Australien (24) Belgien (8) Brasilien (15) Bulgarien (16) Chile (12) China (9) Deutschland (30) Estland (9) Finnland (6) Frankreich (7) Hong Kong (10) Indien (22) Israel (17) Italien (15) Kanada (26) Kolumbien (12) Korea (15) Lettland (11) Litauen (12) Malaysia (11) Neuseeland (9) Niederlande (17) Norwegen (6) Polen (24)	Primärer Endpunkt: MACE Plus[a] Weitere patientenrelevante Endpunkte: - MACE[b] - Mortalität - kardiovaskuläre Ereignisse[c] - Therapieintensivierung - Schwere Hypoglykämien - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[d] - Hospitalisierung - Veränderung des Körpergewichts

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

d: Akute Pankreatitis, Pankreaskarzinom, Nierenfunktionsstörung

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse; N: Anzahl der Patienten; QD: einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Tabelle 4-130: Charakterisierung der Interventionen (TECOS) – weitere Untersuchungen

Studie	**Interventionsarm**	**Kontrollarm**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
TECOS	eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m^2: Sitagliptin 100 mg QD eGFR 30 - 50 ml/min/1,73 m^2: Sitagliptin 50 mg QD	eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m^2: Placebo 100 mg QD eGFR 30 - 50 ml/min/1,73 m^2: Placebo 50 mg QD	Vorbehandlung: - Metformin, Pioglitazon oder Sulfonylharnstoff in Monotherapie oder in Zweifachkombination auf stabiler Dosis über mindestens drei Monate oder - Insulin in Monotherapie oder in Kombination mit Metformin auf stabiler Dosis (+/- 20 % der regulären Tagesdosis) über mindestens drei Monate Vorerkrankungen: Vorbestehende Gefäßerkrankung: - koronare Herzkrankheit (KHK) - ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung - periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KHK: Koronare Herzkrankheit; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit; QD: einmal täglich; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Tabelle 4-131: Charakterisierung der Studienpopulationen (TECOS) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	**Studie: TECOS**	
	Sitagliptin N[a] = 7332	**Placebo** N[a] = 7339
Alter zu Randomisierung (Jahre)[b]		
Patienten mit Daten	7174	7177
Mittelwert (SD)	65,4 (7,9)	65,5 (8,0)
Geschlecht		
Männlich	5198 (70,9)	5176 (70,5)
Weiblich	2134 (29,1)	2163 (29,5)
Hautfarbe		
Weiß	4955 (67,6)	5002 (68,2)
Asiaten	1654 (22,6)	1611 (22,0)
Schwarz/afroamerikanisch	206 (2,8)	241 (3,3)
Andere	517 (7,1)	485 (6,6)

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 7332	**Placebo** N[a] = 7339
Region		
Lateinamerika	744 (10,1)	727 (9,9)
Asien Pazifik und andere	2313 (31,5)	2252 (30,7)
Westeuropa	1051 (14,3)	1025 (14,0)
Osteuropa	1980 (27,0)	1985 (27,0)
Nordamerika	1244 (17,0)	1350 (18,4)
Body Mass Index (kg/m^2)		
Patienten mit Daten	7264	7270
Mittelwert (SD)	30,2 (5,6)	30,2 (5,7)
Gewicht (kg)		
Patienten mit Daten	7296	7303
Mittelwert (SD)	84,9 (18,9)	85,1 (19,1)
Diabetesdauer[c] (Jahre)		
Patienten mit Daten	7327	7332
Mittelwert (SD)	11,6 (8,1)	11,6 (8,1)
Diabetesdauer (Jahre)		
< 5	1419 (19,4)	1439 (19,6)
5 bis < 15	3759 (51,3)	3752 (51,1)
≥ 15	2149 (29,3)	2141 (29,2)
Unbekannt	5 (0,1)	7 (0,1)
HbA1c (%)		
Patienten mit Daten	7330	7336
Mittelwert (SD)	7,2 (0,5)	7,2 (0,5)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn (%)		
< 7 %	2452 (33,4)	2530 (34,5)
7 bis < 7,5 %	2266 (30,9)	2241 (30,5)
≥ 7,5 %	2612 (35,6)	2565 (35,0)
Unbekannt	2 (0,0)	3 (0,0)
eGFR (ml/min/1,73 m^2)[d]		
Patienten mit Daten	7254	7274
Mittelwert (SD)	74,9 (21,3)	74,9 (20,9)
eGFR (ml/min/1,73 m^2)		
eGFR < 30 ml/min/1,73m^2	1 (0,0)	2 (0,0)
eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m und < 50 ml/min/1,73m^2	685 (9,3)	681 (9,3)
eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m und < 60 ml/min/1,73m^2	981 (13,4)	974 (13,3)
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m^2	5587 (76,2)	5617 (76,5)
Unbekannt	78 (1,1)	65 (0,9)
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Patienten mit Daten	7309	7320
Mittelwert (SD)	135,0 (16,9)	135,0 (17,1)
Systolischer Blutdruck - Subgruppen		
< 140	4386 (59,8)	4429 (60,3)
140 bis < 160	2283 (31,1)	2228 (30,4)
≥ 160	640 (8,7)	663 (9,0)
Unbekannt	23 (0,3)	19 (0,3)

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 7332	**Placebo** N[a] = 7339
Vorbestehende vaskuläre Erkrankung		
Ja	7284 (99,3)	7306 (99,6)
Nein	48 (0,7)	33 (0,4)
Koronare Herzerkrankung		
Ja	5397 (73,6)	5466 (74,5)
Nein	1935 (26,4)	1873 (25,5)
Zerebrovaskuläre Erkrankung		
Ja	1806 (24,6)	1782 (24,3)
Nein	5526 (75,4)	5557 (75,7)
Periphere arterielle Erkrankung		
Ja	1217 (16,6)	1216 (16,6)
Nein	6115 (83,4)	6123 (83,4)
Studienstatus		
Abgeschlossen	6972 (95,1)	6905 (94,1)
Studienabbruch	360 (4,9)	434 (5,9)
Studienmedikation		
Studienmedikation abgebrochen	1829 (24,9)	1956 (26,7)
Studienmedikation gemäß Protokoll	5436 (74,1)	5316 (72,4)
Studienmedikation nie erhalten	66 (0,9)	65 (0,9)
Unbekannt	1 (0,0)	2 (0,0)
Metformindosis zu Studienbeginn (mg/Tag)		
Patienten mit Daten	5934	6030
Mittelwert (SD)	1610,1 (652,3)	1613,5 (654,2)
Metformindosis zu Studienbeginn - Subgruppen		
Metformindosis zu Studienbeginn < 1.700 mg/Tag	2603 (35,5)	2627 (35,8)
Metformindosis zu Studienbeginn ≥ 1.700 mg/Tag	3331 (45,4)	3403 (46,4)
Unbekannt	1398 (19,1)	1309 (17,8)

a: Analysepopulation: Intention to Treat

b: Alter für Patienten aus Litauen fehlt, da Geburtsdatum inkl. Jahr nicht verfügbar war.

c: Dauer = (Jahr der Randomisierung - Jahr der Diagnose) + 1

d: Berechnung des eGFR mithilfe von MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) basierend auf den von den Studienzentren berichteten Werten.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-132: Charakterisierung der Studienpopulationen (TECOS) für Westeuropa – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 1051	**Placebo** N[a] = 1025
Alter zu Randomisierung (Jahre)[b]		
Mittelwert (SD)	68,1 (7,4)	67,6 (7,5)
Geschlecht		
Männlich	854 (81,3)	817 (79,7)
Weiblich	197 (18,7)	208 (20,3)

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 1051	**Placebo** N[a] = 1025
Hautfarbe		
Weiß	1023 (97,3)	992 (96,8)
Asiaten	22 (2,1)	22 (2,1)
Schwarz/afroamerikanisch	2 (0,2)	5 (0,5)
Andere	4 (0,4)	6 (0,6)
Region		
Lateinamerika	0 (0,0)	0 (0,0)
Asien Pazifik und andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Westeuropa	1051 (100,0)	1025 (100,0)
Osteuropa	0 (0,0)	0 (0,0)
Nordamerika	0 (0,0)	0 (0,0)
Body Mass Index (kg/m^2)		
Patienten mit Daten	1035	1005
Mittelwert (SD)	30,8 (5,0)	31,0 (5,1)
Gewicht (kg)		
Patienten mit Daten	1044	1014
Mittelwert (SD)	89,8 (16,9)	90,2 (16,7)
Diabetesdauer[c] (Jahre)		
Patienten mit Daten	1051	1024
Mittelwert (SD)	13,0 (8,7)	12,4 (8,2)
Diabetesdauer (Jahre)		
< 5	161 (15,3)	147 (14,3)
5 bis < 15	508 (48,3)	540 (52,7)
≥ 15	382 (36,3)	337 (32,9)
Unbekannt		1 (0,1)
HbA1c (%)		
Mittelwert (SD)	7,2 (0,5)	7,2 (0,5)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn (%)		
< 7 %	386 (36,7)	357 (34,8)
7 bis < 7,5 %	325 (30,9)	336 (32,8)
≥ 7,5 %	340 (32,4)	332 (32,4)
eGFR (ml/min/1,73 m^2)[d]		
Patienten mit Daten	1034	1006
Mittelwert (SD)	73,4 (20,8)	73,8 (20,1)
eGFR (ml/min/1,73 m^2)		
eGFR < 30 ml/min/1,73m^2	1 (0,1)	0 (0,0)
eGFR ≥30 ml/min/1,73m und < 50 ml/min/1,73m^2	125 (11,9)	96 (9,4)
eGFR ≥50 ml/min/1,73m und < 60 ml/min/1,73m^2	111 (10,6)	142 (13,9)
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m^2	797 (75,8)	768 (74,9)
Unbekannt	17 (1,6)	19 (1,9)
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Patienten mit Daten	1045	1015
Mittelwert (SD)	137,9 (16,9)	138,0 (18,1)

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 1051	**Placebo** N[a] = 1025
Systolischer Blutdruck - Subgruppen		
< 140	555 (52,8)	549 (53,6)
140 bis < 160	371 (35,3)	336 (32,8)
≥ 160	119 (11,3)	130 (12,7)
Unbekannt	6 (0,6)	10 (1,0)
Vorbestehende vaskuläre Erkrankung		
Ja	1041 (99,0)	1019 (99,4)
Nein	10 (1,0)	6 (0,6)
Koronare Herzerkrankung		
Ja	828 (78,8)	817 (79,7)
Nein	223 (21,2)	208 (20,3)
Zerebrovaskuläre Erkrankung		
Ja	242 (23,0)	227 (22,1)
Nein	809 (77,0)	798 (77,9)
Periphere arterielle Erkrankung		
Ja	200 (19,0)	166 (16,2)
Nein	851 (81,0)	859 (83,8)
Studienstatus		
Abgeschlossen	987 (93,9)	939 (91,6)
Studienabbruch	64 (6,1)	86 (8,4)
Studienmedikation		
Studienmedikation abgebrochen	313 (29,8)	330 (32,2)
Studienmedikation gemäß Protokoll	720 (68,5)	676 (66,0)
Studienmedikation nie erhalten	18 (1,7)	19 (1,9)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Metformindosis zu Studienbeginn (mg/Tag)		
Patienten mit Daten	826	833
Mittelwert (SD)	1695,4 (655,8)	1690,3 (654,1)
Metformindosis zu Studienbeginn - Subgruppen		
Metformindosis zu Studienbeginn < 1.700 mg/Tag	332 (31,6)	332 (32,4)
Metformindosis zu Studienbeginn ≥ 1.700 mg/Tag	494 (47,0)	501 (48,9)
Unbekannt	225 (21,4)	192 (18,7)

a: Analysepopulation: Intention to Treat
b: Alter für Patienten aus Litauen fehlt, da Geburtsdatum inkl. Jahr nicht verfügbar war.
c: Dauer = (Jahr der Randomisierung - Jahr der Diagnose) + 1
d: Berechnung des eGFR mithilfe von MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) basierend auf den von den Studienzentren berichteten Werten.
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; SD: Standardabweichung

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

Placebo 100 mg QD, bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion, jeweils zusätzlich zur Standardversorgung.

Aufgrund der Randomisierung waren Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin in der Studie TECOS initial in beiden Armen gleichverteilt (siehe Tabelle 4-133 und Tabelle 4-134). Über den Studienverlauf zeigen sich geringe Unterschiede zwischen den Armen bei den relativen Patientenanteile mit diesen antidiabetischen Therapien, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einhergehen. Bei der Interpretation der antidiabetischen Therapie über die Zeit ist die abnehmende Anzahl der Studienteilnehmer – insbesondere ab Woche 36 – zu berücksichtigen (Tabelle 4-135).

Die Einschlusskriterien in die Studie TECOS waren eine bestätigte T2DM Diagnose mit einem dokumentierten HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 8,0 % in den drei Monaten vor Studienbeginn, ein Mindestalter von 50 Jahren sowie eine vaskuläre Vorerkrankung (koronare Herzkrankheit [KHK], ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK]). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns mussten die Patienten eine Behandlung mit Metformin, Pioglitazon oder Sulfonylharnstoff als Mono- oder Zweifachtherapie, oder Insulin als Mono- oder Zweifachtherapie mit Metformin erhalten. Die Verordnung dieser antidiabetischen Therapien musste der üblichen ärztlichen Praxis sowie den lokalen Leitlinien entsprechen.

Eine wie in der Fachinformation von Sitagliptin empfohlene Dosisverringerung von Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin zur Verringerung des Hypoglykämierisikos konnte in der Studie TECOS nicht durchgeführt werden, da auf Grund des doppelblinden Studiendesigns weder Prüfärzte noch Patienten wussten, ob Sitagliptin oder Placebo gegeben wurde. Arzneimittel, für welche nach Fachinformation bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (Sulfonylharnstoffe, Insulin), sind in geringerer Dosis anzuwenden, wenn mit Sitagliptin kombiniert: „In klinischen Studien zu Januvia als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d. h. Metformin und/oder ein PPARγ-Agonist), war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Plazebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken“ [2].

Das Nicht-Unterlegenheitsdesign der Studie TECOS entspricht den Anforderungen der nordamerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden [3, 230] für den Nachweis, dass die Therapie mit einem neu zugelassenen Antidiabetikum zu keiner klinisch signifikanten Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse führt. Die Nicht-Unterlegenheitsschwelle war ein Hazard Ratio (HR) von 1,30 in der Per-Protokoll-Analyse des kombinierten Endpunkts MACE Plus. Das Studienziel wurde erreicht, da die obere Grenze des 95 %-KI des HR der Per-Protokoll-Analyse bei 1,11 lag.

Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses des kombinierten Endpunkts MACE Plus untersucht. Der kombinierte Endpunkt MACE Plus umfasst das Auftreten eines kardiovaskulären Todes, eines nicht-tödlichen Schlaganfalls, eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts sowie Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris. Diese Studienergebnisse wurden ausführlich im Laufe des zweiten Bewertungsverfahrens dargestellt; der G-BA bestätigt im Zweitbeschluss, dass damit die Befristungsauflagen des Erstbeschlusses zu Sitagliptin hinsichtlich kardiovaskulärer Sicherheit und zum Gesamtüberleben ausreichend adressiert wurden.

Im vorliegenden Dossier werden die Studienergebnisse zu den drei in den Befristungsauflagen benannten Unsicherheiten vorgelegt („Hypoglykämien“, „Diabetische Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“). Von der Geschäftsstelle wurden im Beratungsgespräch keine expliziten Vorgaben für die Beantwortung der Befristungauflagen gemacht [1].

Im Folgenden werden die Studienpopulationscharakteristika, die antidiabetische Therapie im Studienverlauf, die Begleittherapie der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der Verlauf des HbA1c und des systolischen Blutdrucks während der Studiendauer auch für die Subgruppe Westeuropa dargestellt (Tabelle 4-133 bis Tabelle 4-141). Es zeigen sich lediglich geringe Unterschiede. Somit ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die antidiabetische Therapie zu Baseline in TECOS – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 7332	**Placebo** N[a] = 7339
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie: Metformin		
ja	5936 (81,0)	6030 (82,2)
nein	1396 (19,0)	1309 (17,8)
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie: Sulfonylharnstoff		
ja	3346 (45,6)	3299 (45,0)
nein	3986 (54,4)	4040 (55,0)
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie: Thiazolidindione		
ja	196 (2,7)	200 (2,7)
nein	7136 (97,3)	7139 (97,3)
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie: Insulin		
ja	1724 (23,5)	1684 (22,9)
nein	5608 (76,5)	5655 (77,1)
Patienten mit einer Monotherapie: Metformin		
ja	2166 (29,5)	2268 (30,9)
nein	5166 (70,5)	5071 (69,1)
Patienten mit einer Monotherapie: Sulfonylharnstoff		
ja	67 (0,9)	54 (0,7)
nein	7265 (99,1)	7285 (99,3)

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 7332	**Placebo** N[a] = 7339
Patienten mit 2 Therapien oder mehr Therapien: Sulfonylharnstoff + Metformin		
ja	2588 (35,3)	2560 (34,9)
nein	4744 (64,7)	4779 (65,1)
Patienten mit 2 Therapien oder mehr Therapien: Insulin ± Metformin		
ja	1665 (22,7)	1622 (22,1)
nein	5667 (77,3)	5717 (77,9)
Patienten mit 2 Therapien oder mehr Therapien: Andere Kombinationen		
ja	846 (11,5)	835 (11,4)
nein	6486 (88,5)	6504 (88,6)
a: Analysepopulation: Intention to Treat		

Tabelle 4-134: Ergebnisse für die antidiabetische Therapie zu Baseline in TECOS (Westeuropa) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 1051	**Placebo** N[a] = 1025
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie: Metformin		
ja	827 (78,7)	833 (81,3)
nein	224 (21,3)	192 (18,7)
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie: Sulfonylharnstoff		
ja	246 (23,4)	277 (27,0)
nein	805 (76,6)	748 (73,0)
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie: Thiazolidindione		
ja	35 (3,3)	21 (2,0)
nein	1016 (96,7)	1004 (98,0)
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie: Insulin		
ja	410 (39,0)	401 (39,1)
nein	641 (61,0)	624 (60,9)
Patienten mit einer Monotherapie: Metformin		
ja	372 (35,4)	339 (33,1)
nein	679 (64,6)	686 (66,9)
Patienten mit einer Monotherapie: Sulfonylharnstoff		
ja	3 (0,3)	5 (0,5)
nein	1048 (99,7)	1020 (99,5)
Patienten mit 2 Therapien oder mehr Therapien: Sulfonylharnstoff + Metformin		
ja	193 (18,4)	207 (20,2)
nein	858 (81,6)	818 (79,8)
Patienten mit 2 Therapien oder mehr Therapien: Insulin ± Metformin		
ja	396 (37,7)	388 (37,9)
nein	655 (62,3)	637 (62,1)
Patienten mit 2 Therapien oder mehr Therapien: Andere Kombinationen		
ja	87 (8,3)	86 (8,4)
nein	964 (91,7)	939 (91,6)
a: Analysepopulation: Intention to Treat		

Tabelle 4-135: Antidiabetische Therapie mit Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin über den Studienverlauf in TECOS – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	Sitagliptin		Placebo	
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)
Insulin - Baseline	7266	1664 (22.9)	7274	1620 (22.3)
Insulin - Monat 12	6808	1504 (22.1)	6736	1480 (22.0)
Insulin - Monat 24	6521	1487 (22.8)	6431	1500 (23.3)
Insulin - Monat 36	3850	747 (19.4)	3781	720 (19.0)
Insulin - Monat 48	1603	106 (6.6)	1569	130 (8.3)
Insulin - Monat 60	171	18 (10.5)	171	18 (10.5)
Sulfonylharnstoff - Baseline	7266	3272 (45.0)	7274	3218 (44.2)
Sulfonylharnstoff - Monat 12	6808	2873 (42.2)	6735	2863 (42.5)
Sulfonylharnstoff - Monat 24	6520	2681 (41.1)	6431	2657 (41.3)
Sulfonylharnstoff - Monat 36	3850	1662 (43.2)	3781	1704 (45.1)
Sulfonylharnstoff - Monat 48	1604	797 (49.7)	1569	821 (52.3)
Sulfonylharnstoff - Monat 60	171	85 (49.7)	171	81 (47.4)
Sulfonylharnstoff + Insulin - Baseline	7266	45 (0.6)	7274	46 (0.6)
Sulfonylharnstoff + Insulin - Monat 12	6808	136 (2.0)	6735	219 (3.3)
Sulfonylharnstoff + Insulin - Monat 24	6520	213 (3.3)	6431	298 (4.6)
Sulfonylharnstoff + Insulin - Monat 36	3850	151 (3.9)	3781	226 (6.0)
Sulfonylharnstoff + Insulin - Monat 48	1603	97 (6.1)	1569	112 (7.1)
Sulfonylharnstoff + Insulin - Monat 60	171	8 (4.7)	171	11 (6.4)

a: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated beschränkt sich auf Patienten mit verfügbaren Daten, die für die jeweilige entsprechende Frage auf dem Diabetes-Pflegeformular zu jedem bestimmten Zeitpunkt gemeldet wurden.
N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-136: Ergebnisse für die Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu Baseline – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 7332	Placebo N[a] = 7339
Statine		
ja	5851 (79,8)	5868 (80,0)
nein	1481 (20,2)	1471 (20,0)
ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Blocker		
ja	5743 (78,3)	5812 (79,2)
nein	1589 (21,7)	1527 (20,8)
Diuretika		
ja	2976 (40,6)	3044 (41,5)
nein	4356 (59,4)	4295 (58,5)
Calciumkanal-Blocker		
ja	2444 (33,3)	2517 (34,3)
nein	4888 (66,7)	4822 (65,7)
Beta-Blocker		
ja	4647 (63,4)	4675 (63,7)
nein	2685 (36,6)	2664 (36,3)
Aspirin		
ja	5764 (78,6)	5754 (78,4)
nein	1568 (21,4)	1585 (21,6)

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 7332	**Placebo** N[a] = 7339
Weitere Thrombozytenaggregationshemmer		
ja	1593 (21,7)	1594 (21,7)
nein	5739 (78,3)	5745 (78,3)
a: Analysepopulation: Intention to Treat ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT1: Angiotensin II-Rezeptor (Subtyp 1)		

Tabelle 4-137: Ergebnisse für die Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu Baseline (Westeuropa) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	Studie: TECOS	
	Sitagliptin N[a] = 1051	**Placebo** N[a] = 1025
Statine		
ja	914 (87,0)	893 (87,1)
nein	137 (13,0)	132 (12,9)
ACE-Hemmer / AT1-Rezeptor-Blocker		
ja	851 (81,0)	821 (80,1)
nein	200 (19,0)	204 (19,9)
Diuretika		
ja	503 (47,9)	468 (45,7)
nein	548 (52,1)	557 (54,3)
Calciumkanal-Blocker		
ja	375 (35,7)	366 (35,7)
nein	676 (64,3)	659 (64,3)
Beta-Blocker		
ja	706 (67,2)	684 (66,7)
nein	345 (32,8)	341 (33,3)
Aspirin		
ja	799 (76,0)	795 (77,6)
nein	252 (24,0)	230 (22,4)
Weitere Thrombozytenaggregationshemmer		
ja	177 (16,8)	164 (16,0)
nein	874 (83,2)	861 (84,0)
a: Analysepopulation: Intention to Treat ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT1: Angiotensin II-Rezeptor (Subtyp 1)		

Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c in TECOS (gesamt) – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	**HbA1c-Wert (%)**		**Veränderung des HbA1c-Wertes (%) im Vergleich zu Baseline**	
	Sitagliptin	**Placebo**	**Sitagliptin**	**Placebo**
Visite	**N[a] = 7332**	**N[a] = 7339**	**N[a] = 7332**	**N[a] = 7339**
Baseline				
n[b]	7325	7331		
Mittelwert (SD)	7,3 (0,6)	7,3 (0,6)		

Studie: TECOS	HbA1c-Wert (%)		Veränderung des HbA1c-Wertes (%) im Vergleich zu Baseline	
	Sitagliptin	Placebo	Sitagliptin	Placebo
Visite	**N[a] = 7332**	**N[a] = 7339**	**N[a] = 7332**	**N[a] = 7339**
Monat 4				
n[b]	6779	6746	6772	6738
Mittelwert (SD)	7,0 (0,9)	7,4 (1,0)	-0,3 (0,8)	0,1 (0,9)
Monat 8				
n[b]	6485	6422	6478	6414
Mittelwert (SD)	7,0 (1,0)	7,4 (1,1)	-0,2 (0,9)	0,1 (1,0)
Monat 12				
n[b]	6454	6390	6448	6384
Mittelwert (SD)	7,1 (1,0)	7,4 (1,1)	-0,2 (1,0)	0,1 (1,0)
Monat 24				
n[b]	6110	5980	6105	5975
Mittelwert (SD)	7,2 (1,1)	7,4 (1,2)	-0,1 (1,0)	0,1 (1,1)
Monat 36				
n[b]	3524	3443	3521	3439
Mittelwert (SD)	7,2 (1,2)	7,4 (1,1)	-0,1 (1,1)	0,1 (1,1)
Monat 48				
n[b]	1434	1386	1432	1383
Mittelwert (SD)	7,2 (1,1)	7,3 (1,2)	0,0 (1,1)	0,1 (1,2)
Monat 60				
n[b]	124	128	123	128
Mittelwert (SD)	7,1 (1,0)	7,2 (0,9)	0,0 (1,0)	0,0 (1,0)

a: Analysepopulation: Intention to Treat
b: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten zur jeweiligen Visite
SD: Standardabweichung

Tabelle 4-139: Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c in TECOS (Westeuropa) – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	HbA1c-Wert (%)		Veränderung des HbA1c-Wertes (%) im Vergleich zu Baseline	
	Sitagliptin	Placebo	Sitagliptin	Placebo
Visite	**N[a] = 1051**	**N[a] = 1025**	**N[a] = 1051**	**N[a] = 1025**
Baseline				
n[b]	1050	1024		
Mittelwert (SD)	7,2 (0,6)	7,2 (0,5)		
Monat 4				
n[b]	964	921	963	920
Mittelwert (SD)	6,9 (0,7)	7,3 (0,8)	-0,3 (0,6)	0,1 (0,7)
Monat 8				
n[b]	885	854	884	853
Mittelwert (SD)	7,0 (0,8)	7,3 (0,8)	-0,3 (0,7)	0,1 (0,7)
Monat 12				
n[b]	893	867	892	867
Mittelwert (SD)	7,0 (0,9)	7,3 (0,9)	-0,2 (0,8)	0,1 (0,8)

Studie: TECOS	HbA1c-Wert (%)		Veränderung des HbA1c-Wertes (%) im Vergleich zu Baseline	
	Sitagliptin	Placebo	Sitagliptin	Placebo
Visite	**N[a] = 1051**	**N[a] = 1025**	**N[a] = 1051**	**N[a] = 1025**
Monat 24				
n[b]	857	813	856	812
Mittelwert (SD)	7,1 (0,9)	7,3 (0,9)	-0,1 (0,9)	0,1 (0,9)
Monat 36				
n[b]	377	341	376	341
Mittelwert (SD)	7,2 (1,0)	7,3 (1,0)	0,0 (1,0)	0,1 (1,0)
Monat 48				
n[b]	114	87	114	87
Mittelwert (SD)	7,3 (0,9)	7,3 (1,0)	0,1 (0,9)	0,2 (1,1)
Monat 60				
n[b]	2	7	2	7
Mittelwert (SD)	8,2 (1,6)	6,7 (0,9)	1,4 (2,1)	-1,0 (1,3)

a: Anzahl der Patienten: Intention to Treat - Westeuropa
b: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten zur jeweiligen Visite
SD: Standardabweichung

Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Veränderung des Systolischen Blutdrucks in TECOS (gesamt) – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	Systolischer Blutdruck (mmHg)		Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) im Vergleich zu Baseline	
	Sitagliptin	Placebo	Sitagliptin	Placebo
Visite	**N[a] = 7332**	**N[a] = 7339**	**N[a] = 7332**	**N[a] = 7339**
Baseline				
n[b]	7309	7320		
Mittelwert (SD)	135,0 (16,9)	135,0 (17,1)		
Monat 12				
n[b]	6498	6398	6485	6386
Mittelwert (SD)	133,1 (17,0)	134,0 (17,0)	-1,9 (17,8)	-0,9 (17,5)
Monat 24				
n[b]	6082	5938	6069	5929
Mittelwert (SD)	133,5 (16,3)	134,2 (16,8)	-1,5 (18,3)	-0,7 (18,2)
Monat 36				
n[b]	3545	3449	3538	3440
Mittelwert (SD)	132,9 (15,9)	133,4 (16,4)	-1,6 (19,0)	-0,7 (19,0)
Monat 48				
n[b]	1439	1384	1436	1381
Mittelwert (SD)	132,6 (16,5)	133,3 (16,4)	-1,5 (18,7)	0,2 (18,3)
Monat 60				
n[b]	145	146	145	146
Mittelwert (SD)	130,9 (16,8)	132,8 (16,9)	-0,7 (17,1)	0,1 (18,7)

a: Analysepopulation: Intention to Treat
b: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten zur jeweiligen Visite
SD: Standardabweichung

Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Veränderung des Systolischen Blutdrucks in TECOS (Westeuropa) – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	**Systolischer Blutdruck (mmHg)**		**Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) im Vergleich zu Baseline**	
	Sitagliptin	**Placebo**	**Sitagliptin**	**Placebo**
Visite	**N[a] = 1051**	**N[a] = 1025**	**N[a] = 1051**	**N[a] = 1025**
Baseline				
n[b]	1045	1015		
Mittelwert (SD)	137,9 (16,9)	138,0 (18,1)		
Monat 12				
n[b]	891	864	888	857
Mittelwert (SD)	135,7 (17,8)	137,4 (18,0)	-2,0 (17,8)	-0,6 (18,5)
Monat 24				
n[b]	841	790	838	785
Mittelwert (SD)	135,9 (16,7)	137,6 (17,4)	-1,8 (18,6)	-0,1 (18,9)
Monat 36				
n[b]	373	340	372	335
Mittelwert (SD)	137,0 (17,1)	137,0 (16,5)	-0,9 (18,8)	0,4 (19,6)
Monat 48				
n[b]	108	86	108	84
Mittelwert (SD)	135,6 (19,3)	132,0 (15,9)	-5,8 (19,4)	-1,7 (17,1)
Monat 60				
n[b]	4	9	4	9
Mittelwert (SD)	126,0 (11,6)	135,8 (18,0)	-6,0 (12,7)	5,2 (18,5)

a: Anzahl der Patienten: Intention to Treat - Westeuropa
b: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten zur jeweiligen Visite
SD: Standardabweichung

4.3.2.3.2.1.2 **Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien**

Meta-Analyse mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin

Für die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, der Interventionen und der Studienpopulation vergleiche Abschnitt 4.3.1.2, Tabelle 4-22 bis Tabelle 4-24.

Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD)mit Sitagliptin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-142: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
	RCT (doppel-blind, einfach verblindet, offen, parallel, cross-over, etc	Relevante Charakteristika	Zahl der randomisierten Patienten	Ggfs run in; Behandlung; Nachbehandlung		Patientenrelevante Endpunkte
P010	- RCT - doppelblind - parallel - placebo- und aktiv-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 21 und ≤ 75Jahre) mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und < 10,0 %)	Placebo (N = 125) Glipizid 5 – 20 mg QD (N = 123) Sitagliptin 5 mg BID (N = 125) Sitagliptin 12,5 mg BID (N = 123) Sitagliptin 25 mg BID (N = 123) Sitagliptin 50 mg BID (N = 124)	Screening: 8 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung:12 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	129 Studienzentren : USA (83), restliche Welt (46) Basisstudie: 07/2003 – 08/2004. Erweiterungsphase: 10/2003 – 05/2005 2. Erweiterungsphase: 08/2004 – 06/2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P014	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 21 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und < 10,0 %) oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 6,0 % und ≤ 9 %)	Placebo (N = 111) Sitagliptin 25 mg QD (N = 111) Sitagliptin 50 mg QD (N = 112) Sitagliptin 100 mg QD (N = 110) Sitagliptin 50 mg BID (N = 111)	Screening: 8 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 12 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	124 Studienzentren: USA (59), restliche Welt (65) Basisstudie: 08/2003 – 07/2004 1. Erweiterungsphase: 12/2003 – 05/2005 2. Erweiterungsphase: 10/2004 – 05/2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P019	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren oder bei denen eine Monotherapie mit Pioglitazone oder Rosiglitazone oder eine duale Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %)	Placebo (N = 178) Sitagliptin 100 mg QD (N = 175)	Screening: 1 Woche Dosisstabilisierung: 18 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	71 Studienzentren in 23 Länder: USA (28), Europa (11), restliche Welt (32) 07/2004 – 09/2005	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P020	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren oder bei denen eine Monotherapie mit Metformin oder einem anderen Antidiabetikum oder einer dualen Kombinationstherapie mit Metformin und einem anderen Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 464) Placebo + Glipizide 5 – 15 mg QD (N = 237)	Screening: 1 Woche Dosisstabilisierung: 16 Woche Run-In: 1 Woche Behandlung: Phase A: 24 Wochen Phase B: 80 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	100 Studienzentren in 25 Länder: USA (46), Europa (25), restliche Welt (29) 07/2004 – 02/2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P021	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer dualen Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %)	Placebo (N = 253) Sitagliptin 100 mg QD (N = 238) Sitagliptin 200 mg QD (N = 250)	Screening: 1 Woche Run-In: 14 Wochen Behandlung: Phase A: 24 Wochen Phase B: 80 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	111 Studienzentren in 19 Ländern: USA und Puerto Rico (56),Europa (16), restliche Welt (39) 07/2006 – 02/2007	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P023	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer dualen Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 %)	Placebo (N = 110) Sitagliptin 100 mg QD (N = 205) Sitagliptin 200 mg QD (N = 206)	Screening: 1 Woche Run-In: 12 Wochen Behandlung: Phase A: 18 Wochen Phase B: 36 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	114 Studienzentren in 10 Ländern: USA (60), Europa (37), restliche Welt (17) 10/2004 – 04/2006	<u>Primärer Endpunkt</u>: Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P024	- RCT - Aktiv kontrolliert - parallel - doppelblind - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die Antidiabetikum-therapienaiv waren oder bei denen eine Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10,0 %).	Sitagliptin 100 mg QD (N = 588) Glipizid 5 - 20 mg QD (N = 584)	Screening: 1 Woche Dosisstabilisierung: 16 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 104 Wochen Follow-up: 2 Wochen	195 Zentren in 36 Ländern (nur 178 erhielten Lieferungen): USA. und Puerto Rico (87), Europe (85), restliche Welt (23) 10/2004 – 05/2007	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 52 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P035	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff oder eine Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %)	Placebo (N = 219) Sitagliptin 100 mg QD (N = 222)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: Phase A: 24 Wochen Phase B: 30 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	74 Studienzentren in 23 Länder: USA (27), Europa (25), restliche Welt (22) 04/2005 – 06/2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P036	- RCT - doppelblind - parallel - placebo- und aktiv-kontrolliert - faktoriell - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 179) Metformin 500 mg BID (N = 182) Metformin 1000 mg BID (N = 182) Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 500 mg BID (N = 190) Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 1000 mg BID (N = 182) Placebo (N = 176) Open Label Cohort: Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 1000 mg BID (N = 117)	Screening: 1 Woche Wash-Off: 12 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: Phase A: 24 Wochen Phase B: 30 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	140 Studienzentren, in 18 Ländern: USA. und Puerto Rico (89), Europa (18), restliche Welt (33) 04/2005 – 03/2007	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P040	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 3 Monate keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer dualen Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %)	Placebo (N = 178) Sitagliptin 100 mg QD (N = 352)	Screening: 1 Woche Wash-Off: 6 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 18 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	28 Studienzentren in 3 Ländern: China (9), Indien (9), Korea (10) 04/2006 – 04/2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P047	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 65 Jahre und mit Unterstützung selbständig wohnend) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %)	Placebo (N = 104) Sitagliptin 100 mg QD (N = 102)	Screening/ Wash-Off: 6 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	60 Studienzentren in den USA 03/2006 – 03/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P049	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 4 Monate keine antidiabetische Therapie erhalten haben und deren Blutzucker nicht ausreichend gesenkt werden konnte (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9 %)	Metformin 500 – 1000 mg BID (N = 526) Sitagliptin 100 mg QD (N = 532)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	121 Studienzentren in 26 Länder: USA und Puerto Rico (22), Europa (70), restliche Welt (29) 04/2007 – 07/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P051	- RCT - multinational - placebo-kontrolliert - doppelblind - parallel	Patienten (≥ 21 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Insulintherapie oder eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 322) Placebo (N = 319)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	100 Studienzentren : USA (26), Europa (40) restliche Welt (34) 01/2007 – 10/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P052	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch - placebo-kontrolliert	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine duale Kombinationstherapie mit einem PPARγ-Agonisten und Sulfonylharnstoff oder Metformin oder einem Sufonylharnstoff und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7.5 % und ≤ 11.0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 181) Placebo (N = 97)	Screening: 1 Woche Dosisstabilisierung: 20 Wochen Run-In :2 Wochen Behandlung 54 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	41 Studienzentren in 11 Ländern: USA (21), Kanada (6), Italien (5), restliche Welt (9) 08/2006 – 05/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P053	- RCT - multizentrisch - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Monotherapie mit Metformin oder einem Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c ≥ 8 %) oder bei denen eine duale Kombinationstherapie mit Metformin und einem Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c ≥ 7.5 % und ≤ 10.5 %).	Sitagliptin 100 mg QD (N = 96) Placebo (N = 94)	Screening: 1 Woche Dosisstabilisierung: 12 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 30 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	24 Studienzenten in 5 Ländern: USA (12), Israel (2), Mexiko (3), Peru (3), Österreich (4) 08/2006 – 08/2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P061	- RCT - multizentrisch - doppelblind - parallel - aktiv- und placebo-kontrolliert	Patienten (≥ 30 und ≤ 65 Jahren) mit T2DM, die therapienaiv waren und deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend gesenkt werden konnte (Nüchternglukosewert 130 – 260 mg/dl [7,2 – 14,4 mmol/l])	Sitagliptin 100 mg QD (N = 52) Pioglitazone 30 mg QD (N = 54) Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazone 30 mg QD (N = 52) Placebo (N = 53)	Screening: 1 Woche Wash-Off: 6 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 12 Wochen Follow-up: 2 Wochen	44 Studienzentren: USA (17), Europa (20), Australien (4), Asien (3) 09/2007 – 02/2009	<u>Primärere Endpunkte:</u> - Veränderung des Glucagon 3 Stunden Gesamt-AUCs nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert - Veränderung der Beta-Zell-Empfindlichkeit gegenüber Glucose (Φ_s) nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P064	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren (keine Behandlung mit oralen Antidiabetikum oder Insulin) und deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend gesenkt werden konnte (HbA1c ≥ 8,0 % und ≤ 12,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazone 30 mg QD (N = 261) Pioglitazone 30 mg QD (N = 259)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	In 60 Studienzentren in 14 Ländern: USA (13), Europa (20), Lateinamerika (13), restliche Welt (14) 02/2007 – 06/2008 1. Erweiterungsphase: 09/2007 – 01/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P066	- RCT - multizentrisch - aktiv kontrolliert - doppelblind - parallel	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren (für mindestens 3 Monate und keine Therapie mit einem Antidiabetikum länger als 4 kumulative Wochen in den letzten 3 Jahren) und deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend gesenkt werden konnte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 12,0 %)	Sitagliptin 50 mg BID / Metformin 500 – 1000 mg BID (N = 262) Pioglitazone 30 - 45 mg QD (N = 259)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: 32 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	74 Studienzentren: USA (19), Europa (31), restliche Welt (24) 03/2008 – 10/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 32 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P068	- RCT - multizentrisch - doppelblind - aktiv kontrolliert - parallel	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren (keine Therapie mit einem Antidiabetikum für mindestens 3 Monate und nicht länger als 4 kumulative Wochen in den letzten 3 Jahren) und deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend gesenkt werden konnte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 12,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD danach Sitagliptin 50 mg BID/ Metformin 1000 mg BID (N = 244) Pioglitazone 15 - 30 mg QD danach Pioglitazone 45 mg QD (N = 248)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: Phase A: 12 Wochen Phase B: 28 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	57 Studienzentren in 19 Länder: USA (14), Europa (34) Lateinamerika (7), restliche Welt (2) 01/2008 – 01/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen und nach 40 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P074	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 197) Placebo (N = 198)	Screening: 1 Woche Dosisstabilisierung: 9 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	18 Studienzentren in China 01/2009 – 08/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P079	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkten (HbA1c-Wert ≥ 7,5 %)	Sitagliptin 50 mg BID / Metformin 500 - 1000 mg BID (N = 626) Metformin 500 - 1000 mg BID (N = 624)	Screening: 1 Woche Behandlung: Phase A: 18 Wochen Phase B: 26 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	229 Studienzentren in 2 Länder: USA (224), Puerto Rico (5) 06/2007 – 04/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P102	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 3 Monate therapienaiv waren (für mindestens 3 Monate und keine Therapie mit einem Antidiabetikum länger als 4 kumulative Wochen in den letzten 3 Jahren) oder für mindestens 8 Wochen keine Behandlung mit einem Antidiabetikum erhalten haben oder bei denen eine Behandlung mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und < 11 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 186) Pioglitazone 15 mg QD (N = 183) Pioglitazone 30 mg QD (N = 194) Pioglitazone 45 mg QD (N = 188) Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazone 15 mg QD (N = 193) Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazone 30 mg QD (N = 190) Sitagliptin 100 mg QD + Pioglitazone 45 mg QD (N = 198)	Screening: 1 Woche Wash-Off: 8 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 54 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	257 Studienzentren in 29 Länder: USA (112), Europa (71), Lateinamerika (29), Asien-Pazifik (28), Mittelost-Ostafrika (17) 09/2008 – 03/2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P121	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - faktoriell - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen therapienaiv waren und deren Blutzucker nicht ausreichend niedrig war (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %) oder bei denen eine Behandlung mit einem Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und < 10,5 %) oder eine Behandlung mit einer dualen Kombinationstherapie mit Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkten (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und < 10,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 120) Metformin 500 mg BID (N = 126) Metformin 850 mg BID (N = 124) Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 500 mg BID (N = 122) Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 850 mg BID (N = 125) Placebo (N = 127)	Screening: 1 Woche Wash-Off: 8 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	23 Studienzentren in China 11/2010 – 12/2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P128	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine duale Kombinationstherapie mit Metformin entweder in Kombination mit Pioglitazone, Rosiglitazone oder einem Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und < 11,0 %)	Placebo (N = 157) Sitagliptin 100 mg QD (N = 156)	Screening: 1 Woche Dosisstabilisierung: 14 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 26 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	71 Studienzentren in 12 Länder: USA (31), Europa (6), Lateinamerika (8), restliche Welt (26) 04/2009 – 11/2010	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 26 Wochen Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Diabetische Retinopathie
P130	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, bei Diät, Bewegung und eine Behandlung mit Acarbose den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und < 10,0 %)	Placebo (N = 191) Sitagliptin 100 mg QD (N = 189)	Screening: 1 Woche Wash-Off: 6 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	31 Studienzentren in 6 Länder: China (17), Rumänien (4), Korea (3), Malaysia (3), Indien (2), Philippinen (2) 05/2010 – 03/2013	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Diabetische Retinopathie
P211	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und < 10,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 55) Atorvastatin 80 mg QD (N = 56) Sitagliptin 100 mg QD + Atorvastatin 80 mg QD (N = 55)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: Phase A: 16 Wochen Phase B: 38 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	128 Studienzentren in 9 Länder: Bulgarien, Kanada, Deutschland, Ungarn, Korea, Mexiko, Rumänien, Südafrika, USA 10/2011 – 12/2012	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 16 Wochen Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P229	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Glimepirid, Gliclazide und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und < 10,5 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 213) Placebo (N = 214)	Screening: 2 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: Phase A: 24 Wochen Phase B: 30 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	48 Studienzentren in 9 Länder: Europa (18), Asien-Pazifik (30) 07/2010 – 01/2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P251	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 65 und ≤ 85 Jahre und mit Unterstützung selbständig wohnend) mit T2DM, die für mindestens 12 Wochen keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 9,0 %)	Sitagliptin 50 - 100 mg QD (N = 241) Glimepirid 1 - 6 mg QD (N = 239)	Screening: 2 Wochen Wash-Off: 6 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 30 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	90 Studienzentren, in 18 Ländern: USA (15), Asien-Pazifik (14), Europa (29), Lateinamerika (32) 08/2010 – 10/2012	<u>Primärer Endpunkte</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 30 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P253	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Gliclazide oder Glimepirid Monotherapie oder in Kombination mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %)	Placebo (N = 249) Sitagliptin 100 mg QD (N = 249)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	32 Studienzentren in China 07/2012 – 06/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P254	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Insulin oder Insulin in Kombination mit Metformin für mindestens 10 Wochen den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %)	Placebo (N = 233) Sitagliptin 100 mg QD (N = 234)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	28 Studienzentren in China 07/2012 – 06/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P260	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 80 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Metformin oder Metformin in Kombination mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 329) Placebo (N = 329)	Screening: 1 Woche Wash-Off: 2 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	127 Zentren: Asien-Pazifik (12), Europa (55), Naher Osten (4), Südafrika (4), Lateinamerika (18), Nordamerika (34) 01/2012 – 07/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung der täglichen Insulindosis nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P266	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine mindestens 10-wöchige Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 99) Simvastatin 40 mg QD (N = 100) Sitagliptin 100 mg QD + Simvastatin 40 mg QD (N = 100)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: 16 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	202 Studienzentren in 19 Länder: USA (97), Südafrika (18), Rumänien (12), Polen (8), Argentinien (7), Kolumbien (7), Tschechien (7), Ungarn (6), Korea (5), Mazedonien (5), Kroatien (4), Puerto Rico (4), Thailand (4), Italien (3), Lettland (3), Litauen (3), Malaysia (3), Mexiko (3), Philippinen (3) 10/2012 – 09/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 16 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P403	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 326) Liraglutid 0,6 - 1,2 mg QD (N = 327)	Screening: 1 Woche Behandlung: 26 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	111 Studienzentren in 21 Länder: USA (36), Europa (61), Lateinamerika (6), restliche Welt (8) 03/2011 – 02/2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 26 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P801	- RCT - doppelblind - parallel - placebo- und aktiv-kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 %)	Placebo (N = 92) Sitagliptin 100 mg QD (N = 94) Rosiglitazone 8 mg QD (N = 87)	Screening: 1 Woche Run-In: 2 Wochen Behandlung: 18 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	36 Studienzentren in 7 Ländern Australien, Indien, Italien, Neuseeland, Polen, Schweden 06/2006 – 03/2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
P803	- RCT - aktiv kontrolliert - parallel - doppelblind - multizentrisch	Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert zwischen ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 516) Glimepirid 1 - 6 mg QD (N = 519)	Screening: 2 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 30 Wochen Follow-up: 2 Wochen	109 Zentren in 22 Ländern: Brasilien, Chile, Costa Rica, Deutschland, Dänemark, Ecuador, Frankreich, Guatemala, Indien, Italien, Kolumbien, Korea, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Österreich, Panama, Peru, Polen, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich 05/2008 – 10/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 30 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
P838	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	Patienten (≥ 25 Jahre) mit T2DM, bei denen eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit Metformin oder Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 9,5 %)	Dapagliflozin 5 – 10 mg QD (N = 307) Sitagliptin 100 mg QD (N = 307)	Screening: 2 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	183 Studienzentren in 24 Länder 10/2015 – 10/2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
MK-8835-P005	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv-kontrollier - multizentrisch	Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, bei denen eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c–Wert ≥ 7.5 % und ≤ 11 %)	Ertugliflozin 5 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD (N = 243) Ertugliflozin 15 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD (N = 245) Ertugliflozin 5 mg QD (N = 250) Ertugliflozin 15 mg QD (N = 248) Sitagliptin 100 mg QD (N = 247)	Screening: 1 Woche Dosisstabilisierung: 12 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: Phase A: 26 Wochen Phase B: 26 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	<u>242 Studienzentren in 21 Ländern:</u> Argentinien (19), Bulgarien (7), Kanada (4), Chile (7), Kolumbien (8), Tschechische Republik (9), Finnland (4), Ungarn (11), Israel (10), Italien (4), Malaysia (7), Mexico (15), Neuseeland (6), Philippinen (7), Polen (13), Rumänien (13), Russland (19), Slowakei (12), Thailand (3), Ukraine (12), USA (52) 04/2014 – 03/2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 52 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
MK-8835-P016	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrollier - multizentrisch	Patienten (≥ 18 Jahre und < 70 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Therapie mit Metformin alleine oder in Komination mit einem OAD für mindestens 6 Wochen den Blutzucker nicht ausreichend senkte (Metformin Monotherapie: HbA1c 7%-11%, Kombinationstherapie: 6.5%-9.5%)	Sitagliptin 100 mg QD (N = 55) Placebo (N = 54) Ertugliflozin 1 mg QD (N = 54) Ertugliflozin 5 mg QD (N = 55) Ertugliflozin 10 mg QD (N = 55) Ertugliflozin 25 mg QD (N = 55)	<u>Periode 1:</u> Screening: 1 Woche Run-in: 6 Wochen Baseline-Periode: 2 Wochen <u>Periode 2:</u> Behandlung: 12 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	<u>42 Studienzentren in 5 Ländern:</u> Indien (8), Kanada (7), Korea (4), Mexiko (5), USA (18) 03/2010 – 01/2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie
MK-8835-P017	- RCT - doppelblind - placebo-kontrolliert - parallel - multizentrisch	Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen keine antidiabetische Therapie erhalten haben und bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 8,0 % und ≤ 10,5 %) oder bei denen eine Therapie mit einem Antidiabetikum (Monotherapie oder duale Kombinationstherapie) den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 10,0 %)	Ertugliflozin 5 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD (N = 98) Ertugliflozin 15 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD (N = 96) Placebo (N = 97)	Screening: 1 Woche Wash-Off: 8 Wochen Run-In: 2 Wochen Behandlung: 26 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	<u>96 Zentren in 10 Ländern:</u> USA (47), Tschechischen Republik (8), Ungarn (5), Israel (2), Großbritannien (11), Ukraine (2), Bulgarien (3), Serbien (8), Kroatien (5), Estland (5) 09/2014 – 02/2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 26 Wochen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathien
a: P010-10 (40 Wochen) und P010-20 (54 Wochen) BID: zweimal täglich; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; N: Anzahl der Patienten; QD: einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien mit Ausnahme E8 Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie Suchen in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Es wurden zwei weitere relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-127).

Tabelle 4-143: Charakterisierung weiterer nicht von MSD durchgeführten oder gesponserten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCT00700817	- RCT - offen - parallel - multizentrisch	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen eine stabile Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c: 7,5-10,0 %)	Liraglutid 1,2mg QD (N = 225) Liraglutid 1,8mg QD (N = 221) Sitgliptin 100 mg QD (N = 219) Jeweils als Add-On zu Metformin (≥ 1.500 mg),	Behandlung: 78 Wochen	158 Zentren in 13 Ländern; Kanada (11), Kroatien (3), Deutschland (12), Irland (5), Italien (8), Niederlande (8), Rumänien (4), Serbien (3), Slowakei (6), Slowenien (3), Spanien (9), Vereinigtes Königreich (20) und USA (66) 06/2008 bis 06/2010	Primärer Endpunkt: Veränderung im HbA1c ab Baseline bis Woche 78 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Diabetische Retinopathie
NCT00838903 (HARMONY 3)	- RCT - doppelblind - paralell - multinational	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), mit T2DM, bei denen eine stabile Behandlung mit	Sitagliptin 100 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 313)	Screening: ca. 2 Wochen Run-in/Stabilisierung: 4 Wochen	289 Zentren in 10 Ländern: Deutschland (4), Hongkong (3), Mexiko (16), Peru	Primärer Endpunkt: Veränderung im HbA1c ab Baseline bis Woche 101

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	- multizentrisch	Metformin (Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag) den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 %).	Glimepirid 2 – 4 mg/Tag + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 317) Albiglutid 30 - 50 mg/Woche + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 315)a Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg/Tag (N = 104)a	Behandlung: 156 Wochen Nachbeobachtung: 8 Wochen	(6), Philippinen (5), Russland (6), Spanien (1), Südafrika (10), USA (133), Vereinigtes Königreich (5) 02/2009 – 03/2013	Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Diabetische Retinopathie

HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; N: Anzahl der Patienten; OAD: Orales Antidiabetikum; QD: einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Tabelle 4-144: Charakterisierung der Interventionen für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Vergleichspräparat	Placebo run-in; Notfallmedikation
P010	Sitagliptin (50 mg BID)	Placebo oder Glipizide (5 mg QD, wahlweise bis 20 mg QD titriert)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P014	Sitagliptin (25 mg QD oder 50 mg BID, QD, oder 100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P019	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Metformin
P020	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo danach Glipizid (5 mg QD, erhöht bis 15 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 1 Woche); Pioglitazon
P021	Sitagliptin (100 mg QD oder 200 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 14 Wochen)
P023	Sitagliptin (100 mg QD oder 200 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 12 Wochen)
P024	Sitagliptin (100 mg QD)	Glipizide (5 mg, erhöht bis 20 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P035	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo danach Pioglitazon (30 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Pioglitazon
P036	Sitagliptin (100 mg QD) oder Metformin (500 mg oder 1000 BID) oder Sitagliptin (50 mg BID) + Metformin (500 mg oder 1000 mg BID)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P040	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P047	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P049	Sitagliptin (100 mg QD)	Metformin (500 mg QD, erhöht bis 1000 mg BID)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P051	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Insulin (Erhöhung bestehender Dosis)
P052	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glipizid
P053	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glipizid
P061	Sitagliptin (100 mg QD) oder Sitagliptin (100 mg QD) + Pioglitazone (30 mg QD)	Placebo oder Pioglitazone (30 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P064	Sitagliptin (100 mg QD) + Pioglitazone (30 mg QD)	Pioglitazone (30 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P066	Sitagliptin (50 mg BID) / Metformin (500 mg BID, erhöht bis 1000 mg BID)	Pioglitazon (30 mg QD, erhöht auf 45 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P068	Sitagliptin (100 mg QD) danach Sitagliptin (50 mg BID) / Metformin (500 mg BID, erhöht bis 1000 BID)	Pioglitazon (15 mg QD, erhöht auf 30 mg QD) danach Pioglitazon (45 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P074	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glipizid
P079	Sitagliptin (50 mg BID) / Metformin (500 mg BID, erhöht bis 1000 BID)	Metformin (500 mg BID, erhöht bis 1000 BID)	Sulfonylharnstoff, Meglitinide, Thiazolidinedione

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Intervention	Vergleichspräparat	Placebo run-in; Notfallmedikation
P102	Sitagliptin (100 mg QD) oder Sitagliptin (100 mg QD) + Pioglitazon (15 mg QD oder 30 mg QD oder 45 mg QD)	Pioglitazon (15 mg QD oder 30 mg QD oder 45 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Metformin
P121	Sitagliptin (100 mg QD) oder Sitagliptin (50 mg BID) + Metformin (500 mg BID oder 850 mg BID)	Metformin (500 mg BID oder 850 mg BID)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glipizid
P128	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glipizid
P130	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glipizid (falls in einem Land nicht verfügbar anderer Sulfonylharnstoff)
P211	Sitagliptin (100 mg QD) + Atorvastatin (80 mg QD) oder Sitagliptin (100 mg QD) danach Sitagliptin (100 mg QD) + Atorvastatin (80 mg QD)	Atorvastatin (80 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glimepirid (bis zu 6 mg QD)
P229	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Pioglitazon (initial 15 mg oder 30 mg QD, Aufdosierung bis 45 mg QD war möglich)
P251	Sitagliptin (50 mg erhöht bis 100 mg QD)	Glimepirid (1 mg QD, erhöht bis 6 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P253	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P254	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Insulin (Erhöhung der bisherigen Dosis)
P260	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P266	Sitagliptin (100 mg QD) oder Sitagliptin (100 mg QD) / Simvastatin (40 mg QD)	Simvastatin (40 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glimepirid
P403	Sitagliptin (100 mg QD)	Liraglutid (0,6 mg QD, erhöht bis 1,8 mg QD)	Glimepirid (1 mg QD oder 2 mg QD)
P801	Sitagliptin (100 mg QD)	Rosiglitazon (8 mg QD) oder Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P803	Sitagliptin (100 mg QD)	Glimepirid (1 mg QD, bedarfsweise erhöht bis 6 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
P838	Sitagliptin (100 mg QD)	Dapagliflozin (5 mg QD, erhöht bis zu 10 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
MK-8835-P005	Sitagliptin (100 mg QD)	Ertugliflozin (5 mg QD oder 15 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glimepirid (oder Insulin glargine)
MK-8835-P016	Sitagliptin (100 mg QD)	Placebo oder Ertugliflozin (1, 5, 10 oder 25 mg QD)	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
MK-8835-P017	Ertugliflozin 5 mg oder 10 mg QD + Sitagliptin 100 mg	Placebo	Einfach verblindete Placebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen); Glimepirid
QD: einmal täglich; BID: zweimal täglich			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien mit Ausnahme E8 Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie Suchen in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Es wurden zwei weitere relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-127).

Tabelle 4-145: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Studie	**Sitagliptin**	**Vergleichstherapie**		***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
NCT00700817	Sitagliptin 100 mg QD	Liraglutid 1,2 mg QD	Liraglutid 1,8 mg QD	Jeweils als Add-On zu ≥ 1.500 mg Metformin QD
NCT00838903 (HARMONY 3)	Sitagliptin 100 mg QD + Placebo für Glimepirid und Placebo für Albiglutid	Glimepirid 2 mg QD (bei Bedarf 4 mg) + Placebo für Sitagliptin und Placebo für Albiglutid	Albiglutid 30 mg wöchentlich (bei Bedarf 50 mg) + Placebo für Sitagliptin und Placebo für Glimepirid	Placebo für Sitagliptin, Placebo für Albiglutid und Placebo für Glimepirid
OAD: Orales Antidiabetikum ; QD: einmal täglich				

Tabelle 4-146: Charakterisierung der Studienpopulation für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie/Gruppe	**Patienten**	**Alter**	**Geschlecht**	**HbA1c zu Baseline (%)**		
	N[a]	**(Jahre)**	**m/w (%)**	**n[b]**	**MW**	**SD**
P 010						
Sitagliptin	122	55,0 (9,79)	65 (53,3)/57 (46,7)	122	7,8	0,96
Kein Sitagliptin	123	54,7 (10,72)	70 (56,9)/53 (43,1)	123	7,8	0,96
P 014						
Sitagliptin	221	55,6 (8,73)	110 (49,8)/111 (50,2)	221	7,8	0,89
Kein Sitagliptin	111	55,9 (9,34)	70 (63,1)/41 (36,9)	111	7,6	0,90
P 019						
Sitagliptin	175	55,6 (10,43)	93 (53,1)/82 (46,9)	174	8,1	0,81
Kein Sitagliptin	178	56,9 (11,07)	103 (57,9)/75 (42,1)	178	8,0	0,83
P 020						
Sitagliptin	464	54,4 (10,35)	259 (55,8)/205 (44,2)	463	8,0	0,81
Kein Sitagliptin	237	54,7 (9,69)	141 (59,5)/96 (40,5)	235	8,0	0,82
P021						
Sitagliptin	238	53,4 (9,48)	137 (57,6)/101 (42,4)	236	8,0	0,89
Kein Sitagliptin	253	54,3 (10,12)	130 (51,4)/123 (48,6)	253	8,0	0,81

Studie/Gruppe	Patienten	Alter	Geschlecht	HbA1c zu Baseline (%)		
	N[a]	(Jahre)	m/w (%)	n[b]	MW	SD
P023						
Sitagliptin	205	54,5 (10,02)	110 (53,7)/95 (46,3)	202	8,0	0,82
Kein Sitagliptin	110	55,5 (10,11)	69 (62,7)/41 (37,3)	109	8,0	0,88
P024						
Sitagliptin	588	56,8 (9,29)	336 (57,1)/252 (42,9)	586	7,7	0,89
Kein Sitagliptin	584	56,6 (9,82)	358 (61,3)/226 (38,7)	582	7,6	0,89
P035						
Sitagliptin	222	55,6 (9,56)	117 (52,7)/105 (47,3)	222	8,3	0,76
Kein Sitagliptin	219	56,5 (9,62)	117 (53,4)/102 (46,6)	216	8,3	0,74
P036						
Sitagliptin	551	53,6 (9,91)	275 (49,9)/276 (50,1)	551	8,8	0,98
Kein Sitagliptin	540	53,4 (9,93)	264 (53,4)/276 (51,1)	539	8,8	0,98
P040						
Sitagliptin	352	50,9 (9,30)	200 (56,8)/152 (43,2)	352	8,7	1,01
Kein Sitagliptin	178	50,9 (9,28)	106 (59,6)/72 (40,4)	178	8,8	1,06
P047						
Sitagliptin	91	70,8 (5,27)	46 (50,5)/45 (49,5)	91	7,8	0,75
Kein Sitagliptin	92	71,6 (5,90)	46 (50,0)/46 (50,0)	92	7,8	0,68
P049						
Sitagliptin	528	55,9 (10,67)	250 (47,3)/278 (52,7)	528	7,2	0,74
Kein Sitagliptin	522	56,1 (10,44)	234 (44,8)/288 (55,2)	522	7,3	0,70
P051						
Sitagliptin	322	58,3 (9,14)	157 (48,8)/165 (51,2)	322	8,7	0,92
Kein Sitagliptin	319	57,2 (9,29)	169 (53,0)/150 (47,0)	219	8,6	0,95
P052						
Sitagliptin	170	54,4 (8,81)	96 (56,5)/74 (43,5)	169	8,8	0,99
Kein Sitagliptin	92	54,8 (9,51)	55 (59,8)/37 (40,2)	92	8,7	1,00
P053						
Sitagliptin	96	53,6 (9,47)	49 (51,0)/47 (49,0)	96	9,3	0,85
Kein Sitagliptin	94	56,1 (9,46)	39 (41,5)/55 (58,5)	94	9,1	0,79
P061						
Sitagliptin	104	53,9 (8,08)	62 (59,6)/42 (40,4)	104	7,8	0,87
Kein Sitagliptin	107	53,3 (7,72)	55 (51,4)/52 (48,6)	107	8,0	1,02
P064						
Sitagliptin	261	50,2 (10,19)	137 (52,5)/124 (47,5)	257	9,5	1,20
Kein Sitagliptin	259	51,7 (11,24)	145 (56,0)/114 (44,0)	256	9,5	1,19
P068						
Sitagliptin	244	50,5 (10,91)	152 (62,3)/92 (37,7)	244	9,0	1,36
Kein Sitagliptin	247	51,7 (10,05)	147 (59,5)/100 (40,5)	256	9,1	1,38
P074						
Sitagliptin	197	54,1 (9,01)	92 (46,7)/105 (53,3)	197	8,5	0,92
Kein Sitagliptin	198	55,1 (9,81)	108 (54,5)/90 (45,5)	198	8,5	0,92
P102						
Sitagliptin	922	52,2 (10,38)	524 (56,8)/398 (43,2)	922	8,8	1,10
Kein Sitagliptin	693	51,9 (10,56)	388 (56,0)/305 (44,0)	693	8,8	1,07

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie/Gruppe	Patienten	Alter	Geschlecht	HbA1c zu Baseline (%)		
	N[a]	(Jahre)	m/w (%)	n[b]	MW	SD
P121						
Sitagliptin	367	52,2 (10,28)	226 (61,6)/141 (38,4)	366	8,6	1,02
Kein Sitagliptin	376	53,1 (9,82)	230 (61,2)/146 (38,8)	375	8,8	1,05
P128						
Sitagliptin	157	55,7 (10,28)	97 (61,8)/60 (38,2)	157	8,8	0,98
Kein Sitagliptin	156	56,4 (9,39)	98 (62,8)/58 (37,2)	156	8,7	0,98
P130						
Sitagliptin	191	56,5 (8,92)	97 (50,8)/94 (49,2)	191	8,1	0,79
Kein Sitagliptin	189	57,8 (9,46)	97 (51,3)/92 (48,7)	189	8,1	0,90
P229						
Sitagliptin	210	54,4 (9,58)	95 (45,2)/115 (54,8)	210	8,4	0,82
Kein Sitagliptin	212	55,4 (10,24)	98 (46,2)/114 (53,8)	212	8,4	0,86
P251						
Sitagliptin	241	70,7 (4,75)	111 (46,1)/130 (53,9)	241	7,9	0,76
Kein Sitagliptin	236	70,8 (4,89)	91 (38,6)/145 (61,4)	236	7,8	0,75
P253						
Sitagliptin	248	57,5 (9,56)	116 (46,8)/132 (53,2)	248	8,6	1,06
Kein Sitagliptin	249	56,5 (9,32)	132 (53,0)/117 (47,0)	249	8,5	0,91
P254						
Sitagliptin	234	58,6 (8,40)	130 (55,6)/104 (44,4)	234	8,7	0,93
Kein Sitagliptin	233	56,7 (9,15)	116 (49,8)/117 (50,2)	233	8,8	0,91
P260						
Sitagliptin	329	59,3 (8,86)	151 (45,9)/178 (54,1)	324	8,7	0,98
Kein Sitagliptin	329	58,3 (9,67)	164 (49,8)/165 (50,2)	326	8,8	1,03
P403						
Sitagliptin	326	56,9 (10,00)	178 (54,6)/148 (45,4)	326	8,2	1,05
Kein Sitagliptin	324	57,6 (10,67)	178 (54,9)/146 (45,1)	324	8,1	0,94
P801						
Sitagliptin	94	55,2 (9,83)	52 (55,3)/42 (44,7)	94	7,8	0,98
Kein Sitagliptin	178	55,0 (9,89)	109 (61,2)/69 (38,8)	178	7,7	0,86
P801						
Sitagliptin	516	56,3 (9,71)	284 (55,0)/232 (45,0)	516	7,5	0,70
Kein Sitagliptin	518	56,2 (10,10)	278 (53,7)/240 (46,3)	518	7,5	0,76
P838						
Sitagliptin	307	67,7 (8,46)	169 (55,0)/138 (45,0)	307	7,7	0,72
Kein Sitagliptin	306	66,6 (8,61)	186 (60,8)/120 (39,2)	306	7,8	0,74
P066						
Sitagliptin	261	52,4 (10,65)	143 (54,8)/118 (45,2)	261	9,0	1,30
Kein Sitagliptin	256	52,2 (11,03)	134 (52,3)/122 (47,7)	256	8,9	1,25
P079						
Sitagliptin	625	49,4 (10,51)	353 (56,5)/272 (43,5)	625	9,9	1,83
Kein Sitagliptin	621	50,0 (10,51)	355 (57,2)/266 (42,8)	620	9,8	1,77
MK8835-P005						
Sitagliptin	734	55,0 (10,28)	403 (54,9)/331 (45,1)	720	8,5	1,00
Kein Sitagliptin	498	55,2 (9,79)	261 (52,4)/237 (47,6)	491	8,6	1,03

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie/Gruppe	Patienten	Alter	Geschlecht	HbA1c zu Baseline (%)		
	N[a]	(Jahre)	m/w (%)	n[b]	MW	SD
MK-8832-P016						
Sitagliptin	55	53,3 (10,68)	40 (72,7)/15 (27,3)	55	8,2	1,13
Kein Sitagliptin	273	54,7 (8,15)	173 (63,4)/100 (36,6)	273	8,1	1,15
MK-8835-P017						
Sitagliptin	194	56,3 (9,72)	110 (56,7)/84 (43,3)	194	8,9	0,87
Kein Sitagliptin	97	54,3 (10,33)	57 (58,8)/40 (41,2)	96	8,9	0,86

a: Anzal der Patienten
b: Patienten mit dokumentiertem HbA1c-Wert zu Studienbeginn
HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Bei den für die Meta-Analyse mit IPD identifizierten relevanten Studien handelt es sich um 39 randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studien zur Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin 100 mg / Tag als Mono- oder Kombinationstherapie (‚exposed') im Vergleich zu Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention.

Studiendesign

Studie P010

Die Studie P010 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde, placebo- und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 21 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und < 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 auf eine Behandlung mit Placebo, Glipizid 5 – 20 mg QD, Sitagliptin 5 mg BID, Sitagliptin 12,5 mg BID, Sitagliptin 25 mg BID oder Sitagliptin 50 mg BID randomisiert. Placebo, Glipizid und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem 8-wöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 12 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen.

Studie P014

Die Studie P014 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 21 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und < 10,0 %) oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 6,0 % und ≤ 9 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 auf eine Behandlung mit Placebo, Sitagliptin 25 mg QD, Sitagliptin 50 mg QD, Sitagliptin 100 mg QD oder Sitagliptin 50 mg BID randomisiert. Sowohl Placebo als auch Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem 8-wöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 12 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen.

Studie P019

Die Studie P019 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren, oder bei denen eine Behandlung mit Pioglitazone oder Rosiglitazone oder einer dualen Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Placebo oder Sitagliptin 100 mg QD randomisiert. Placebo und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 18-wöchigen Dosisstabilisierungsphase bei therapieerfahrenen Patienten und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P020

Die Studie P020 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren oder bei denen eine Monotherapie mit Metformin oder einem anderen Antidiabetikum oder einer dualen Kombinationstherapie mit Metformin und einem anderen Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo in Kombination mit Glipizide 5 - 15 mg QD randomisiert. Placebo, Glipizide und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 16-wöchigen Dosisstabilisierungsphase bei therapieerfahrenen Patienten und einer einwöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 104 Wochen (Phase A: 24 Wochen, Phase B: 80 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P021

Die Studie P021 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer dualen Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf eine Behandlung mit Placebo, Sitagliptin 100 mg QD oder Sitagliptin 200 mg QD randomisiert. Placebo und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 14-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 104 Wochen (Phase A: 24 Wochen, Phase B: 80 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P023

Die Studie P023 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer dualen Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD, Sitagliptin 200 mg QD oder Placebo randomisiert. Placebo und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 12-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 54 Wochen (Phase A: 18 Wochen, Phase B: 36 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen.

Studie P024

Die Studie P024 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 and ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren oder bei denen eine Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Glipizid 5 - 20 mg QD, randomisiert. Sitagliptin und Glipizid wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 16-wöchigen Dosisstabilisierungsphase bei therapieerfahrenen Patienten und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 104 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes zum Ausgangswert nach 52 Wochen.

Studie P035

Die Studie P035 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren, bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer Kombinationstherapie mit Antidiabetika den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert. Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 54 Wochen (Phase A: 24 Wochen, Phase B: 30 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P036

Die Studie P036 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde, faktorielle, aktiv- und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD, Metformin 500 mg BID, Metformin 1000 mg BID, Sitagliptin 50 mg BID in Kombination mit Metformin 500 mg BID, Sitagliptin 50 mg BID in Kombination mit Metformin 1000 mg BID, Placebo oder Sitagliptin 50 mg BID in Kombination mit Metformin 1000 mg BID (offene Kohorte) randomisiert. Sitagliptin, Metformin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einem 12-wöchigen Wash-Off bei therapieerfahrenen Patienten und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 54 Wochen (Phase A: 24 Wochen, Phase B: 30 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase

ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P040

Die Studie P040 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 3 Monate keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer dualen Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert. Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 6-wöchigen Wash-Off-Phase bei therapieerfahrenen Patienten wurden die Patienten 18 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen.

Studie P047

Die Studie P047 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 65 Jahre und mit Unterstützung selbständig wohnend) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert. Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einer bis zu 6-wöchigen Screening- und Wash-Off-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P049

Die Studie P049 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die für 4 Monate keine antidiabetische Therapie erhalten haben und deren Blutzucker nicht ausreichend gesenkt werden konnte (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Metformin 500 - 1000 mg BID randomisiert. Sitagliptin und Metformin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P051

Die Studie P051 ist eine multinationale, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 21 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Insulintherapie oder eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert.

Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P052

Die Studie P052 ist eine parallele, doppelblinde, multizentrische und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten ($\geq$ 18 und $\leq$ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine duale Kombinationstherapie mit einem PPARγ-Agonisten und Sulfonylharnstoff oder Metformin oder einem Sulfonylharnstoff und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert $\geq$ 7.5 % und $\leq$ 11.0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert. Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 20-wöchigen Dosisstabilisierungsphase und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 54 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen.

Studie P053

Die Studie P053 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten ($\geq$ 18 und $\leq$ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Monotherapie mit Metformin oder einem Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c $\geq$ 8 %) oder bei denen eine duale Kombinationstherapie mit Metformin und einem Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c $\geq$ 7.5 % und $\leq$ 10.5 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert. Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 12-wöchigen Dosisstabilisierungsphase und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 30 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen.

Studie P061

Die Studie P061 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde aktiv- und placebo-kontrollierte RCT, in welche Patienten ($\geq$ 30 und $\leq$ 65 Jahren) mit T2DM, die therapienaiv waren und deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend gesenkt werden konnte (Nüchternglukosewert 130 - 260 mg/dl [7,2 - 14,4 mmol/l]) eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD, Pioglitazon 30 mg QD, Sitagliptin 100 mg QD in Kombination mit Pioglitazon 30 mg QD oder Placebo randomisiert. Pioglitazon, Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 6-wöchigen Wash-Off-Phase bei therapieerfahrenen Patienten und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 12 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Glucagon sowie der Beta-Zell-Empfindlichkeit gegenüber Glucose im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen.

Studie P064

Die Studie P064 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren (keine Behandlung mit oralen Antidiabetikum oder Insulin) und deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend gesenkt werden konnte (HbA1c ≥ 8,0 % und ≤ 12,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Pioglitazon 30 mg QD oder Sitagliptin 100 mg QD in Kombination mit Pioglitazon 30 mg QD randomisiert. Pioglitazon und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P066

Die Studie P066 ist eine multinationale, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren (für mindestens 3 Monate und keine Therapie mit einem Antidiabetikum länger als 4 kumulative Wochen in den letzten 3 Jahren) und deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend gesenkt werden konnte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 12,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit einer Fixdosiskombination aus Sitagliptin 50 mg und Metformin 500 - 100 mg BID oder Pioglitazon 30 - 45 mg QD randomisiert. Die Fixdosiskombination Sitagliptin/Metformin und Pioglitazon wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 32 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 32 Wochen.

Studie P068

Die Studie P068 ist eine multizentrische, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die therapienaiv waren (keine Therapie mit einem Antidiabetikum für mindestens 3 Monate und nicht länger als 4 kumulative Wochen in den letzten 3 Jahren) und deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend gesenkt werden konnte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 12,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD in Phase A und eine Fixdosiskombination aus Sitagliptin 50 mg und Metformin 1000 mg BID in Phase B oder Pioglitazon 15 - 30 mg QD in Phase A und Pioglitazon 45 mg QD in Phase B randomisiert. Pioglitazon, Metformin, Sitagliptin sowie die Fixdosiskombination Sitagliptin/Metformin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 40 Wochen (Phase A: 12 Wochen, Phase B: 28 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 und 40 Wochen.

Studie P074

Die Studie P074 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %)

eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo jeweils als Zugabe zu einer Metformin Behandlung randomisiert. Sitagliptin und Metformin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 9-wöchigen Dosisstabilisierungsphase und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P079

Die Studie P079 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkten (HbA1c-Wert ≥ 7,5 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 auf eine Behandlung mit einer Fixdosiskombination Sitagliptin 50 mg und Metformin 500 – 1000 mg BID oder Metformin 500 – 1000 mg BID randomisiert. Metformin und die Fixdosiskombination Sitagliptin/Metformin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening wurden die Patienten 44 Wochen (Phase A: 18 Wochen, Phase B: 26 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen.

Studie P102

Die Studie P102 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 3 Monate keine antidiabetische Therapie erhalten haben (und nicht länger als 4 kumulative Wochen in den letzten 3 Jahren) oder die für mindestens 8 Wochen keine Behandlung mit einem Antidiabetikum erhalten haben oder bei denen eine Behandlung mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und < 11 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD, Pioglitazone 15 mg QD, Pioglitazone 30 mg QD, Pioglitazone 45 mg QD, Sitagliptin 100 mg QD in Kombination mit Pioglitazone 15 mg QD, Sitagliptin 100 mg QD in Kombination mit Pioglitazone 30 mg QD oder Sitagliptin 100 mg QD in Kombination mit Pioglitazone 45 mg QD randomisiert. Pioglitazone und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 8-wöchigen Wash-Off-Phase bei therapieerfahrenen Patienten und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 54 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P121

Die Studie P121 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde, faktorielle und placebo-kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen keine antidiabetische Therapie erhalten haben und deren Blutzucker nicht ausreichend gesenkt werden konnte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %) oder bei denen eine Behandlung mit einem Antidiabetikum den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und < 10,5 %) oder eine Behandlung mit einer dualen Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und < 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 auf eine

Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD, Metformin 500 mg BID, Metformin 850 mg BID, Sitagliptin 50 mg BID in Kombination mit Metformin 500 mg BID, Sitagliptin 50 mg BID in Kombination mit Metformin 850 mg BID oder Placebo randomisiert. Metformin, Placebo und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 8-wöchigen Wash-Off-Phase bei therapieerfahrenen Patienten und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P128

Die Studie P128 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine duale Kombinationstherapie mit Metformin entweder in Kombination mit Pioglitazone, Rosiglitazone oder einem Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und < 11,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo als Zugabe zur Therapie mit Metformin und Pioglitazon randomisiert. Placebo und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 14-wöchigen Dosisstabilisierungsphase und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 26 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 26 Wochen.

Studie P130

Die Studie P130 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, bei denen Diät, Bewegung und eine Behandlung mit Acarbose den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und < 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo als Zugabe zur Therapie mit Acarbose randomisiert. Placebo und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 6-wöchigen Wash-Off-Phase und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P211

Die Studie P211 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und < 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD, Atorvastatin 80 mg QD oder Sitagliptin 100 mg QD in Kombination mit Atorvastatin 80 mg QD randomisiert. Sitagliptin und Atorvastatin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 54 Wochen (Phase A: 16 Wochen, Phase B: 38 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 16 Wochen.

Studie P229

Die Studie P229 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Glimepirid, Gliclazide und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und < 10,5 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo als Zugabe zur Behandlung mit Sulfonylharnstoff und Metformin randomisiert. Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem 2-wöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 54 Wochen (Phase A: 24 Wochen, Phase B: 30 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P251

Die Studie P251 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 65 und ≤ 85 Jahre und mit Unterstützung selbständig wohnend) mit T2DM, die für mindestens 12 Wochen keine antidiabetische Therapie erhalten haben oder bei denen eine Monotherapie mit einem Antidiabetikum oder einer Kombinationstherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 9,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 50 - 100 mg QD oder Glimepirid 1 - 6 mg QD randomisiert. Sitagliptin und Glimepirid wurden oral verabreicht. Nach einem 2-wöchigen Screening, einer 6-wöchigen Wash-Off-Phase bei therapieerfahrenen Patienten und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 30 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 30 Wochen.

Studie P253

Die Studie P253 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Gliclazide oder Glimepirid Monotherapie oder in Kombination mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo als Zugabe zur bestehenden Behandlung (Sulfonylharnstoff ± Metformin) randomisiert. Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P254

Die Studie P254 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Insulin oder Insulin in Kombination mit Metformin für mindestens 10 Wochen den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und < 11,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert. Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen

behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie P260

Die Studie P260 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 80 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Metformin oder Metformin in Kombination mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert. Sitagliptin und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 2-wöchigen Wash-Off-Phase und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung der täglichen Insulindosis nach 24 Wochen.

Studie P266

Die Studie P266 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine mindestens 10-wöchige Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Simvastatin 40 mg QD oder Sitagliptin 100 mg QD in Kombination mit Simvastatin 40 mg QD als Zugabe zur bestehenden Metformintherapie randomisiert. Sitagliptin und Simvastatin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 16 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 16 Wochen. Die Studie wurde vorzeitig beendet.

Studie P403

Die Studie P403 ist eine multizentrische, parallele, offene und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 79 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Liraglutid 0,6 - 1,2 mg QD als Zugabe zur bestehenden Metformintherapie randomisiert. Sitagliptin wurden oral und Liraglutid subkutan verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening wurden die Patienten 26 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 26 Wochen.

Studie P801

Die Studie P801 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde, placebo- und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 und ≤ 75 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD, Rosiglitazone 8 mg QD oder Placebo als Zugabe zur bestehenden Metformintherapie randomisiert. Sitagliptin, Rosiglitazone und Placebo wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase

wurden die Patienten 18 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 18 Wochen.

Studie P803

Die Studie P803 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde, aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert zwischen ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %)., eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Glimepirid 1 – 6 mg QD als Zugabe zur bestehenden Metformintherapie randomisiert. Sitagliptin und Glimepirid wurden oral verabreicht. Nach einem bis zu 2-wöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 30 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 30 Wochen.

Studie P838

Die Studie P838 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und aktiv kontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 25 Jahre) mit T2DM, bei denen eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit Metformin oder Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 9,5 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Dapagliflozin 5 - 10 mg QD oder Sitagliptin 100 mg QD als Zugabe zur bestehenden Behandlung (Metformin ± Sulfonylharnstoff) randomisiert. Sitagliptin und Dapagliflozin wurden oral verabreicht. Nach einem 2-wöchigen Screening und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 24 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen.

Studie MK-8835-P005

Die Studie MK-8835-P005 ist eine parallele, doppelblinde, aktiv-kontrollierte und multizentrische RCT, in welche Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, bei denen eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7.5 % und ≤ 11 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 auf eine Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg QD in Kombination mit Sitagliptin 100 mg QD, Ertugliflozin 15 mg QD in Kombination mit Sitagliptin 100 mg QD, Ertugliflozin 5 mg QD, Ertugliflozin 15 mg QD oder Sitagliptin 100 mg QD randomisiert. Sowohl Ertugliflozin als auch Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening und einer 12-wöchigen Dosisstabilisierungsphase bei therapieerfahrenen Patienten wurden die Patienten 52 Wochen (Phase A: 26 Wochen, Phase B: 26 Wochen) behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 52 Wochen.

Studie MK-8835-P016

Die Studie MK-8835-P016 ist eine parallele, doppelblinde, placebo-kontrollierte und multizentrische RCT, in welche Patienten (≥ 18 Jahre und < 70 Jahre) mit T2DM, bei denen eine Therapie mit Metformin alleine oder in Komination mit einem OAD für mindestens

6 Wochen den Blutzucker nicht ausreichend senkte (Metformin Monotherapie: HbA1c 7 % - 11 %, Kombinationstherapie: 6,5 % - 9,5 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 auf eine Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD, Placebo, Ertugliflozin 1 mg QD, Ertugliflozin 5 mg QD, Ertugliflozin 10 mg QD oder Ertugliflozin 25 mg QD randomisiert. Sowohl Ertugliflozin als auch Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einem 6-wöchigen Run-in und einer 2-wöchigen Baseline-Periode in Periode 1, wurden die Patienten 12 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen.

Studie MK-8835-P017

Die Studie MK-8835-P017 ist eine multizentrische, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte RCT, in welche Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, die für mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss keine antidiabetische Therapie erhalten haben und bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 8,0 % und ≤ 10,5 %) oder bei denen eine antidiabetische Therapie (Monotherapie oder duale Kombinationstherapie) den Blutzucker nicht ausreichend senkte (HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 10,0 %), eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf eine Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg QD in Kombination mit Sitagliptin 100 mg QD, Ertugliflozin 15 mg QD in Kombination mit Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert. Placebo, Ertugliflozin und Sitagliptin wurden oral verabreicht. Nach einem einwöchigen Screening, einer 8-wöchigen Wash-Off-Phase bei therapieerfahrenen Patienten und einer 2-wöchigen Run-In-Phase wurden die Patienten 26 Wochen behandelt und traten anschließend in eine 2-wöchige Follow-Up-Phase ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 26 Wochen.

Studienpopulationen

In die oben besprochenen 39 Studien, die in die Meta-Analyse mit IPD eingeschlossen wurden, sind vornehmlich Patienten über 50 Jahre eingeschlossen worden, das Mittlere Alter über alle Studien hinweg lag bei über 55 Jahren. Es wurden in die meisten Studien mehr Männer als Frauen eingeschlossen und der durchschnittliche HbA1c-Ausgangswert lag bei fast allen Studien über 7,5 %.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Prävalenz des T2DM in Deutschland steigt bei über 50 jährigen deutlich an, und betrifft mehr Männer als Frauen. Die nationale Versorgungsleitlinie T2DM gibt einen HbA1c Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % vor. Im Mittel liegt bei allen eingeschlossen Studie der HbA1c Wert aller Patient über 7,0 %, mit Ausnahme von einer Studie auch über 7,5 %. Bei diesen Patienten besteht somit eine Indikation für eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Diese grundsätzliche Übereinstimmung der Studienpopulationen aller hier berücksichtigten Studien mit der Patientenpopulation in Deutschland lässt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen. Eine weitergehende Überprüfung der Ähnlichkeitsannahmen ist vor dem Hintergrund der hier berichteten umfassenden Datenanalyse zu einer Sicherheitsfragestellung nachrangig, und wird daher nicht vorgenommen.

Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien mit Ausnahme E8 Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie Suchen in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Es wurden zwei weitere relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-127).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-147: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Merkmale) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **m/w (%)**	**Körpergewicht (kg)** **MW (SD)**	**BMI (kg/m²)** **MW (SD)**
NCT00700817					
Sitagliptin	219	55,0 (9.0)	54,8/45,2	n. b.	32,6 (5,4)
Liraglutid 1.2 mg	225	55,9 (9,6)	51,6/48,4	n. b.	32,6 (5,2)
Liraglutid 1.8 mg	221	55,0 (9,1)	52,5/47,5	n. b.	33,1 (5,1)
NCT00838903 (HARMONY 3)					
Sitagliptin	313	54,0 (10,0)	46,0/54,0	90,3 (19,1)	32,5 (5,4)
Sulfonylharnstoff	317	54,0 (10,0)	51,0/49,0	91,8 (20,4)	32,5 (5,4)
Albiglutid	315	54,3 (10,1)	44,7/55,3	89,6 (18,4)	32,7 (5,6)
Placebo	104	56,1 (10,0)	49,5/50,5	91,6 (19,3)	32,8 (5,4)

a: ITT-Population

BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-148: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbeschreibende und weitere Merkmale) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Studie **Gruppe**	**N**	**Diabetesdauer (Jahre)** **MW (SD)**	**HbA1c-Ausgangswert (%)** **MW (SD)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**	**Studienabbrecher[a]** **n**
NCT00700817					
Sitagliptin	219	6,3 (5,4)	8,5 (0,7)	25 (11,4)b	n. b.
Liraglutid 1.2 mg	225	6,0 (4,5)	8,4 (0,8)	56 (24,9)b	n. b.
Liraglutid 1.8 mg	221	6,4 (5,4)	8,4 (0,7)	30 (13,6)b	n. b.
NCT00838903 (HARMONY 3)					
Sitagliptin	302	5,8 (4,8)	8,1 (0,8)	112 (35,8)a	n. b.
Sulfonylharnstoff	307	6,0 (4,8)	8,1 (0,8)	116 (36,6)a	n. b.
Albiglutid	302	6,0 (4,3)	8,1 (0,8)	110 (34,9)a	n. b.
Placebo	101	6,7 (6,6)	8,2 (0,9)	45 (43,3)a	n. b.

a: basierend auf randomisierten Patienten

HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n. b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt wurden in den 39 Studien 21.369 Patienten randomisiert, davon 11.162 Patienten in den Sitagliptin-Arm und 10.207 Patienten in den Kontroll-Arm. Hinsichtlich der spezifischen Fragestellung der Meta-Analyse mit IPD konnten zwischen den 39 Studien (siehe Tabelle 4-146) keine relevanten Unterschiede der Patientenmerkmale beobachtet werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Ausprägung in die beiden Behandlungsgruppen oder durch unterschiedliche Aufnahme von Patienten in den Studien kann daher ausgeschlossen werden.

Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien mit Ausnahme E8 Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie Suchen in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Es wurden zwei weitere relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-127).

Studiendesign

Die Studie **NCT00700817** ist eine multinationale, offene und aktiv kontrollierte RCT, in welche erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen eine stabile Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte, eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf eine Behandlung mit 1,2 mg Liraglutid QD, 1,8 mg Liraglutid QD, oder 100 mg Sitagliptin QD randomisiert. Liraglutid wurde subkutan und Sitagliptin oral verabreicht. Die Studienbehandlung wurde zusätzlich zu einer Behandlung mit Metformin (≥ 1.500 mg), gegeben. Die Patienten wurden bis zu 78 Wochen in drei 26-wöchigen Perioden behandelt. Alle Patienten im Sitagliptin-Arm sollten am Ende der zweiten Behandlungsperiode nach 52 Wochen auf die Liraglutid 1,2 mg bzw. Liraglutid 1,8 mg Behandlungsarme rerandomisiert werden, hierfür werden aber keine Daten berichtet. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c ab Baseline bis Woche 78.

Die Studie **NCT00838903 (HARMONY3)** ist eine multinationale, offene und aktiv kontrollierte RCT, in welche erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen eine stabile Behandlung mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkte, eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden nach einer 2-wöchigen Screening-Phase und einer 4-wöchigen Run-in-Phase im Verhältnis 3:3:3:1 auf eine Behandlung mit 30 mg Albiglutid wöchentlich (bei Bedarf 50 mg) plus Sitagliptin Placebo und Glimepirid Placebo, 100 mg Sitagliptin QD plus Albiglutid Placebo und Glimepirid Placebo, 2 mg Glimepirid QD (bei Bedarf 4 mg) plus Albiglutid Placebo und Sitagliptin Placebo oder Placebo randomisiert. Albiglutid und das entsprechende Albiglutid Placebo wurde subkutan, Sitagliptin und Glimepirid und deren passende Placebo oral verabreicht. Die Studienbehandlung wurde zusätzlich zu einer Behandlung mit Metformin (≥ 1.500 mg), gegeben. Alle Studienteilnehmer wurden für 156 Wochen behandelt; anschließend folgte eine 8-wöchige Follow-up-Phase. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c ab Baseline bis Woche 104.

Studienpopulation

In der Studie **NCT00700817** waren die Patienten im Mittel zwischen 55 und 56 Jahre alt und es waren pro Arm etwa gleich viele männliche wie weibliche Patienten eingeschlossen. Der BMI lage bei etwa 33 kg/m^2. Die Patienten waren in allen Armen im Durchschnitt seit etwa 6,0 Jahren an T2DM erkrankt und der HbA1c-Ausgangswert lag in allen Armen bei ca. 8,4 %.

11,4 % der Sitagliptin-Patienten und 24,9 % bzw. 13,6 % der Liraglutid-Patienten (1,2 mg bzw. 1,8 mg) brachen die Therapie in der ersten Behandlungsperiode (Woche 0 – 26) vorzeitig ab.

In der Studie **NCT00838903 (HARMONY 3)** waren die Patienten im Mittel zwischen 54 und 56 Jahre alt und es waren pro Arm etwa gleich viele männliche wie weibliche Patienten eingeschlossen. Das mittlere Körpergewicht lag zu Baseline bei etwa 90-92 kg pro Arm und der mittlere BMI bei etwa 33 kg/m^2. Die Patienten waren im Durchschnitt seit etwa 6-7 Jahren an T2DM erkrankt und der HbA1c-Ausgangswert lag in allen Armen bei ca. 8 %. 35,8 % der Sitagliptin-Patienten und 36,6 %, 34,9 % bzw. 43,3 % der Glimepirid-, Albiglutid- bzw. Placebo-Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab.

In den zwei Studien wurden 1.677 Patienten randomisiert, davon 521 Patienten in den Sitagliptin-Arm und 1.156 Patienten in den Kontroll-Arm. Hinsichtlich der spezifischen Fragestellung der Meta-Analyse mit IPD konnten zwischen den 39 Studien und diesen beiden Studien keine relevanten Unterschiede der Patientenmerkmale beobachtet werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Ausprägung in die beiden Behandlungsgruppen oder durch unterschiedliche Aufnahme von Patienten in die beiden Studien kann daher ausgeschlossen werden. Da MSD keinen Datenzugang hat, der eine Meta-Analyse mit IPD erlauben würde, werden die Studienergebnisse zum Endpunkt Diabetische Retinopathien ergänzend zu den Ergebnissen der Meta-Analyse IPD der 39 Studien berichtet. Somit ist eine umfassende Berücksichtigung sämtlicher verfügbarer Evidenz gewährleistet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Prävalenz des T2DM in Deutschland steigt bei über 50 jährigen deutlich an, und betrifft mehr Männer als Frauen. Die Patienten sind zudem häufig übergewichtig (BMI $\geq$ 25 kg/m^2). Die grundsätzliche Übereinstimmung der Studienpopulationen der Studien **NCT00700817** und **NCT00838903 (HARMONY 3)** mit den Patientenpopulationen in Deutschland lässt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen. Eine weitergehende Überprüfung der Ähnlichkeitsannahmen ist vor dem Hintergrund der hier berichteten umfassenden Datenanalyse zu einer Sicherheitsfragestellung nachrangig, und wird daher nicht vorgenommen.

Nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-149: Charakterisierung der eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MK-0431-201	Beobachtungsstudie	Patienten(> 18 Jahre) mit T2DM, die zuvor eine de-novo-Zweifachtherapie mit Sitagliptin + Metformin oder Sulfonylharnstoff + Metformin innerhalb der letzten acht Wochen und die für eine Behandlung mit Sitagiptin oder Sulfonylharnstoff in Frage kamen.	Es wurden folgende Kohorten gebildet: Sitagliptin 100 mg + Metformin Sulfonylharnstoff + Metformin	Bis zu 3 Jahre (156 Wochen)	Frankreich, 705 Hausärzte haben mindestens einen Patienten eingeschlossen	Behandlungsdauer für die anfängliche Zweifachherapie unabhängig von Änderungen in der Dosis <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u>: Diabetische Retinopathie als Unerwünschtes Ereignis berichtet
Chung_2016	Retrospektive Auswertung von Patientenakten	Erwachsene (≥ 27 Jahre bei T2DM Diagnose) Patienten mit T2DM die innerhalb eines Jahres nach Diagnose keine kontinuierliche Insulintherapie erhalten haben	Nicht zutreffend, da nicht interventionelle Studie Es wurden folgende Kohorten gebildet: DPP-4-Inhibitor-Kohorte: Vildagliptin: 4/28 Sitagliptin: 14/28	Durchschnittlicher Follow-up 26,1 ± 17,9 Monate	1 Zentrum in Südkorea (Ajou University Hospital, Suwon, Korea)	Kein primärer Endpunkt spezifiziert <u>Berichtete Endpunkte der Studie</u>: • Fortschreiten der Diabetischen Retinopathie Durchschnittliche Anzahl an intravitrealen anti-VEGF Injektionen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Saxagliptin: 3/28 Linagliptin: 6/28 Gemigliptin: 1/28 jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin Kontroll-Kohorte (Patienten ohne DPP-4-Inhibitor): Verschiedene hypoglykämische Wirkstoffe: 54			
NCT01289990	- Extensionsstudie - nicht mehr randomisiert - doppelblind - parallel - multinational - multizentrisch	Erwachsene Patienten mit T2DM, die zuvor an den Studien 1245.19, 1245.20 und 1245.23 teilgenommen hatten.	Empagliflozin 10 mg (behandlungsnaiv): 224 Empagliflozin 25 mg (behandlungsnaiv): 224 Placebo (behandlungsnaiv): 228 Sitagliptin 100 mg	76 Wochen (inklusive 24 Wochen in der jeweiligen Vorläufer-studie)	243 Zentren in 19 Ländern (USA, Belgien, Kanada, China, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Irland, Japan, Südkorea, Mexiko, Philippinen, Slowakei,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c (%) zu Woche 52 und 76 im Vergleich zum Studieneinschluss <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Diabetische Retinopathie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(Behandlungsnaiv): 223 Empagliflozin 10 mg (Add on Pioglitazone): 165 Empagliflozin 25 mg (Add on Pioglitazone): 168 Placebo (Add on Pioglitazone): 166 Empagliflozin 10 mg (Add on Metformin): 217 Empagliflozin 25 mg (Add on Metformin): 214 Placebo (Add on Metformin): 207 Empagliflozin 10 mg (Add on Metformin+Sulfonyl-harnstoff): 226 Empagliflozin 25 mg (Add on Metformin+Sulfonyl-harnstoff): 218 Placebo (Add on Metformin+Sulfonyl-		Slowenien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Ukraine)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			harnstoff): 225			
Wang_2018	Retrospektive Auswertung einer US-weiten 20-prozentige Zufallsstichprobe der Jahre 2006-2014	Erwachsene Patienten (≥ 65 Jahre, welche eine Therapie mit DPP-4 Hemmern bzw. Sulfonylharnstoffen begonnen hatten und zum Zeitpunkt ihrer DPP-4 Hemmer- bzw. Sulfonylharnstoff-Zweitverordnung frei von einer Retinopathie, Sehschärfenminderung oder Erblindung waren)	Nicht zutreffend, da nicht interventionelle Studie Es werden im vorliegenden Dossier folgende Kohorten berücksichtigt: DPP-4 Inhibitor-Kohorte Sulfonylharnstoff-Kohorte	k. A.	USA	Kein primärer Endpunkt spezifiziert. <u>Berichtete Endpunkte der Studie:</u> Photokoagulationen oder Injektionen in den Glaskörper oder die Entfernung des Glaskörpers, jeweils in Verbindung mit der Diagnose einer diabetischen Retinopathie oder eines Diabetes mellitus
Kim_2018	Retrospektive Auswertung einer Versichertenkohorte	Erwachsene Patienten (≥ 20 Jahre mit Diabetes mellitus, welche im Zeitraum 1. Dezember 2008 bis 30. September 2013 mit DPP-4 Inhibitoren bzw. alternativ mit	Nicht zutreffend, da nicht interventionelle Studie Es wurden folgende Kohorten gebildet: DPP-4 Inhibitor-Kohorte: 11.026 (Patienten, die in	Bis zu 4 Jahre und 10 Monate	Südkorea	<u>Primärer Endpunkt:</u> Diabetische Retinopathie (Kombinierter Endpunkt aus Photokoagulation, Injektionen in den Glaskörper, Entfernung des Glaskörpers, Einblutung in den Glaskörper oder

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Sulfonylharnstoffen, Glitazonen oder Metformin behandelt wurden)	Analyse eingingen) Sulfonylharnstoff, Glitazone oder Metformin- Kohorte: 11.026 (Patienten, die in Analyse eingingen)			Erblindung)
Yang_2017	Retrospektive Auswertung einer Versichertenkohorte	Patienten mit T2DM, welche jeweils auf der Grundlage einer Metformintherapie ein Behandlung mit DPP-4 Hemmern oder Sulfonylharnstoffen begannen und zu diesem Zeitpunkt noch keine Retinopathie hatten	Nicht zutreffend, da nicht interventionelle Studie Es wurden folgende Kohorten gebildet: DPP-4 Hemmer + Metformin Kohorte Sulfonylharnstoff + Metformin Kohorte	Bis zu 4 Jahre und 10 Monate	Südkorea	Kein primärer Endpunkt spezifiziert. <u>Berichtete Endpunkte der Studie:</u> Diabetische Retinopathie (Kombinierter Endpunkt aus „Augenkomplikationen “ bei Typ 2 Diabetes mellitus (ICD-10 E11.3), „Augenkomplikationen “ bei Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung (ICD-10 E12.3), „Augenkomplikationen “ bei einem sonstigen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E13.3) bzw. „Augenkomplikationen “ bei einem nicht näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E14.3), sowie „retinopathia diabetica“ (ICD-10 H36.0)

DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; k. A. : keine Angabe; N: Anzahl der Patienten; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-150: Charakterisierung der Interventionen der nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	**Sitagliptin**	**Vergleichstherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
MK-0431-201	100 mg	Sulfonylharnstoff + Metformin	
Chung_2016	Nicht zutreffend, da nicht interventionelle Studie		
NCT01289990	100 mg QD	Empagliflozin 10 mg QD Empagliflozin 25 mg QD	Extensionsstudie vereinigt drei Vorläuferstudien mit Patienten mit unterschiedlichen Vortherapien: Behandlungsnaive Patienten Add on Pioglitazon Add on Metformin Add on Metformin+Sulfonylharnstoff
Wang_2018	Nicht zutreffend, da nicht interventionelle Studie		
Kim_2018	Nicht zutreffend, da nicht interventionelle Studie		
Yang_2017	Nicht zutreffend, da nicht interventionelle Studie		

QD: einmal täglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-151: Charakterisierung der Studienpopulationen der nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **m/w (%)**	**Körpergewicht (kg)** **MW (SD)**	**BMI (kg/m²)** **MW (SD)**
MK-0431-201					
Sitagliptin + Metformin	1.874	62,4 (10,8)	1108/766(59.4/40,6)	k. A.	30,3 (5,2)
Sulfonylharnstoff + Metformin	733	64,2 (11,5)	422/311 (57,6/32,4)	k. A.	29,6 (5,4)
Chung_2016					
DPP-4-Inhibitor-Kohorte	28	58,2 (11,1)	18/10 (64,3/35,7)	k. A.	k. A.
Kontroll-Kohorte	54	54,9 (13,4)	25/29 (46,3/53,7)	k. A.	k. A.
NCT01289990					
Empagliflozin 10 mg (Behandlungsnaiv)	224	56,2 (11,6)	82/142 (36,6/63,4)	k. A	k. A.
Empagliflozin 25 mg (Behandlungsnaiv)	224	53,8 (11,6)	79/145 (35,3/64,7)	k. A	k. A.
Placebo (Behandlungsnaiv)	228	54,9 (10,9)	105/123 (46,1/53,9)	k. A	k. A.
Sitagliptin 100 mg (Behandlungsnaiv)	223	55,1 (9,9)	82/141 (36,8/63,2)	k. A	k. A.
Empagliflozin 10 mg (Add on Pioglitazone)	165	54,7 (9,9)	82/83 (49,7/50,3)	k. A	k. A.
Empagliflozin 25 mg (Add on Pioglitazone)	168	54,2 (8,9)	83/85 (49,4/50,6)	k. A	k. A.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **m/w (%)**	**Körpergewicht (kg)** **MW (SD)**	**BMI (kg/m²)** **MW (SD)**
Placebo (Add on Pioglitazone)	165	54,6 (10,5)	92/73 (55,8/44,2)	k. A	k. A.
Empagliflozin 10 mg (Add on Metformin)	217	55,5 (9,9)	92/125 (42,4/57,6)	k. A	k. A.
Empagliflozin 25 mg (Add on Metformin)	213	55,6 (10,2)	93/120 (43,7/56,3)	k. A	k. A.
Placebo (Add on Metformin)	207	56,0 (9,7)	91/116 (44,0/56,0)	k. A	k. A.
Empagliflozin 10 mg (Add on Metformin+Sulfonyl-harnstoff)	225	57,0 (9,2)	112/113 (49,8/50,2)	k. A	k. A.
Empagliflozin 25 mg (Add on Metformin+Sulfonyl-harnstoff)	216	57,4 (9,3)	102/114 (47,2/52,8)	k. A	k. A.
Placebo (Add on Metformin+Sulfonyl-harnstoff)	225	56,9 (9,2)	113/112 (50,2/49,8)	k. A	k. A.
Wang_2018					
Sitagliptin-Kohorte	29.613	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sulfonylharnstoff-Kohorte	87.073	76,7 (7,2)	35.631/51.442 (40,9/59,1)	k. A.	k. A.
Kim_2018					
DPP-4 Inhibitor-Kohorte	14.552	k. A	8004/6548 (55,0/45,0)	k. A	k. A.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **m/w (%)**	**Körpergewicht (kg)** **MW (SD)**	**BMI (kg/m²)** **MW (SD)**
Kontroll-Kohorte (Sulfonylharnstoff, Glitazone oder Metformin)	14.552	k. A	8004/6548 (55,0/45,0)	k. A	k. A.
Yang_2017					
DPP-4-Inhibitor-Kohorte	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kontroll-Kohorte (Sulfonylharnstoff + Metformin)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; BMI: Body Mass Index; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4-152: Charakterisierung der Studienpopulationen der nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	**N**	**Diabetesdauer (Jahre)** **MW (SD)**	**HbA1c-Ausgangswert (%)** **MW (SD)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**	**Studienabbrecher**[a] **n (%)**
MK-0431-201					
Sitagliptin + Metformin	1.874	k. A.	7,6 (1,0)	k. A.	k. A.
Sulfonylharnstoff + Metformin	733	k. A.	7,5 (1,0)	k. A.	k. A.
Chung_2016					
DPP-4-Inhibitor-Kohorte	28	8,0 (6,7)	8,6 (1,7)	k. A.	k. A.
Kontroll-Kohorte	54	8,1 (4,8)	8,4 (1,7)	k. A.	k. A.
NCT01289990					
Empagliflozin 10 mg (Behandlungsnaiv)	224	k. A.	k. A.	k. A.	18 (8,0)
Empagliflozin 25 mg (Behandlungsnaiv)	224	k. A.	k. A.	k. A.	20 (8,9)
Placebo (Behandlungsnaiv)	228	k. A.	k. A.	k. A.	41 (18,0)
Sitagliptin 100 mg (Behandlungsnaiv)	223	k. A.	k. A.	k. A.	17 (7,6)
Empagliflozin 10 mg (Add on Pioglitazone)	165	k. A.	k. A.	k. A.	11 (6,7)
Empagliflozin 25 mg (Add on Pioglitazone)	168	k. A.	k. A.	k. A.	12 (7,1)
Placebo (Add on Pioglitazone)	165	k. A.	k. A.	k. A.	18 (10,9)

Studie Gruppe	**N**	**Diabetesdauer (Jahre)** **MW (SD)**	**HbA1c-Ausgangswert (%)** **MW (SD)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**	**Studienabbrecher[a]** **n (%)**
Empagliflozin 10 mg (Add on Metformin)	217	k. A.	k. A.	k. A.	8 (3,7)
Empagliflozin 25 mg (Add on Metformin)	213	k. A.	k. A.	k. A.	17 (8,0)
Placebo (Add on Metformin)	207	k. A.	k. A.	k. A.	21 (10,1)
Empagliflozin 10 mg (Add on Metformin+Sulfonyl-harnstoff)	225	k. A.	k. A.	k. A.	17 (7,6)
Empagliflozin 25 mg (Add on Metformin+Sulfonyl-harnstoff)	216	k. A.	k. A.	k. A.	17 (7,9)
Placebo (Add on Metformin+Sulfonyl-harnstoff)	225	k. A.	k. A.	k. A.	24 (10,7)
Wang_2018					
DPP-4 Inhibitor-Kohorte	29.613	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sulfonylharnstoff-Kohorte	87.073	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kim_2018					
DPP-4 Inhibitor-Kohorte	14.552	4,6 (3,3)	k. A.	k. A.	k. A.
Kontroll-Kohorte (Sulfonylharnstoff, Glitazone oder Metformin)	14.552	4,4 (3,4)	k. A.	k. A.	k. A.
Yang_2017					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Gruppe	**N**	**Diabetesdauer (Jahre)** **MW (SD)**	**HbA1c-Ausgangswert (%)** **MW (SD)**	**Therapieabbrecher** **n (%)**	**Studienabbrecher[a]** **n (%)**
DPP-4-Inhibitor-Kohorte	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kontroll-Kohorte (Sulfonylharnstoff + Metformin)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Basierend auf randomisierten Patienten die die jeweilige Vorläuferstudie abgebrochen haben.

DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung

Die Studie **MK-0431-201** ist eine Beobachtungsstudie, in welche erwachsene Patienten mit T2DM, die zuvor eine de-novo-Zweifachtherapie mit Sitagliptin + Metformin oder Sulfonylharnstoff + Metformin innerhalb der letzten acht Wochen erhalten haben und die für eine Behandlung mit Sitagiptin oder Sulfonylharnstoff in Frage kamen, eingeschlossen wurden. Die Studie war für die spezifische Fragestellung des G-BA nach validen Versorgungsdaten zu diesem Endpunkt ungeeignet. Daher wird von einer Darstellung der Studienergebnisse zum Endpunkt Diabetische Retinopathien im weiteren Dossierabschnitt abgesehen (kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin; ein Ereignis unter Sulfonylharnstoff + Metformin).

Die Studie **Chung 2016** ist eine retrospektive Auswertung von Patientenakten, in welche erwachsene Patienten mit T2DM (≥ 27 Jahre bei der Krankheitsdiagnose), die innerhalb eines Jahres nach Diagnose keine kontinuierliche Insulintherapie erhalten haben, eingeschlossen wurden. Es wurden Patienten unter Behandlung mit einem der DPP-4-Inhibitoren Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, Linagliptin oder Gemigliptin, jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, sowie Patienten unter Behandlung mit verschiedenen hypoglykämischen Wirkstoffen (ohne DPP-4-Inhibor) betrachtet. Angaben zur Dosierung und Art der Einnahme wurden nicht berichtet. Die durchschnittliche Follow-up-Dauer betrug 26,1 ± 17,9 Monate. Ein primärer Endpunkt wurde nicht spezifiziert. Die Patienten in der DPP-4-Inhibitor-Kohorte waren im Mittel 58,2 Jahre und in der Kontroll-Kohorte 54,9 Jahre alt. In der DPP-4-Inhibitor-Kohorte waren 64,3 % und in der Kontroll-Kohorte 46,3 % der Patienten männlich. Weder das mittlere Körpergewicht noch der BMI wurden berichtet. Die Patienten waren in beiden Kohorten im Durchschnitt seit etwa 8 Jahren an T2DM erkrankt und der HbA1c-Ausgangswert lag in der DPP-4-Inhibitor-Kohorte bei 8,6 % und in der Kontroll-Kohorte bei 8,4 %. Die Anzahl der Therapie- oder Studienabbrecher wurde nicht berichtet. Alle Patienten hatten bei Einschluss und danach regelmäßige Untersuchungen des Augenhintergrundes. Eine Verschlechterung auf der ETDRS-Severity-Scale um mindestens eine Stufe wurde als Progression einer diabetischen Retinopathie gewertet. Insgesamt qualifizierten sich n = 28 Patienten in der DPP-4-Hemmer-Gruppe (50 % Sitagliptin) und n = 54 Patienten in der Kontrollgruppe für die Untersuchung.

Die Studie **NCT01289990** ist eine nicht mehr randomisierte, doppelblinde, parallele, multinationale und multizentrische Extensionsstudie, in welche erwachsene Patienten mit T2DM, die zuvor an den Studien 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 teilgenommen hatten, eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten eine Behandlung mit Placebo, Sitagliptin oder Empagliflozin. Für die spezifische Fragestellung des G-BA nach Versorgungsdaten zu diesem Endpunkt ist das interventionelle Studiendesign ungeeignet. Daher wird von einer Darstellung der Studienergebnisse zum Endpunkt Diabetische Retinopathien im weiteren Dossierabschnitt abgesehen (kein Ereignis unter Sitagliptin; ein Ereignis unter Empagliflozin).

Die drei durch die manuelle Recherche identifizierten Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen.

Wang 2018, zogen eine US-weite 20-prozentige Zufallsstichprobe von Medicare-Versicherten (Alter ≥ 65 Jahre) der Jahre 2008 - 2015 heran. Untersucht wurden Patienten,

welche eine Therapie mit Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoffen begonnen hatten, im Jahr davor augenärztlich untersucht worden waren und bisher keine Sehschärfenminderung, Erblindung oder Eingriffe zur Behandlung einer Retinopathie hatten. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus Photokoagulationen bzw. Injektionen in oder Entfernung des Glaskörpers, jeweils in Verbindung mit der Diagnose einer diabetischen Retinopathie oder eines Diabetes mellitus. Es wurden Propensity Scores gebildet, um demografische Faktoren, Begleiterkrankungen, Begleittherapien, Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems sowie den sozioökonomischen Status zu berücksichtigen.

In der Studie von **Kim 2018** wurde eine Südkorea-weite Versichertenkohorte mit mindestens 20-jährigen Patienten mit Diabetes mellitus herangezogen, welche im Zeitraum 1. Dezember 2008 bis 30. September 2013 mit DPP-4-Hemmern bzw. alternativ mit Sulfonylharnstoffen, Glitazonen oder Metformin behandelt wurden. Es fand ein 1:1-Matching nach Indexdatum, Alter, Geschlecht, Diabetesdauer bzw. Retinopathie zu Behandlungsbeginn statt. Der kombinierte Endpunkt bestand aus Photokoagulation, Injektionen in den Glaskörper, Entfernung des Glaskörpers, Einblutung in den Glaskörper oder Erblindung. In den Cox-proportional-hazards-Modellen wurde zusätzlich nach weiteren, über die Zeit veränderlichen Variablen kontrolliert.

Die dritte Studie von **Yang, 2017**, griff auf dieselbe Südkorea-weite Datenbank und denselben Analysezeitraum von Kim et al., 2018, zurück, verglich aber mindestens 20-jährige Patienten mit Diabetes mellitus, welche jeweils auf der Grundlage einer Metformintherapie ein Behandlung mit DPP-4-Hemmern oder Sulfonylharnstoffen begannen und zu diesem Zeitpunkt noch keine Retinopathie hatten. Dies entspricht dem zu bewertenden Teilanwendungsgebiet von Sitagliptin. Der kombinierte Endpunkt umfasste „Augenkomplikationen“ bei Typ-2-Diabetes mellitus (ICD-10 E11.3), „Augenkomplikationen“ bei Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung (ICD-10 E12.3), „Augenkomplikationen“ bei einem sonstigen näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E13.3) bzw. „Augenkomplikationen“ bei einem nicht näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E14.3), sowie „retinopathia diabetica“ (ICD-10 H36.0). Eingriffe am Auge zur Verzögerung einer diabetischen Retinopathie wurden nicht berücksichtigt. Es wurden Propensity Scores gebildet, um Alter, Geschlecht, die Diabetesdauer, Begleiterkrankungen, die Anzahl der eingesetzten Antidiabetika sowie den Charlson Komorbiditäts-Index zu berücksichtigen. Die bei einem Behandlungswechsel zensierten Cox-proportional-hazards-Modelle berücksichtigten Tod als konkurrierendes Ereignis. Insgesamt qualifizierten sich 7.686 Patienten für die Untersuchung.

Die Prävalenz des T2DM in Deutschland steigt bei über 50-Jährigen deutlich an, und betrifft mehr Männer als Frauen. Die Patienten sind zudem häufig übergewichtig (BMI $\geq$ 25kg/m^2). Die grundsätzliche Übereinstimmung der Studienpopulationen der für die vorliegende Fragestellung relevanten Studien **Chung 2016**, **Wang 2018, Kim 2018** und **Yang 2017** in diesen Kategorien mit den Patientenpopulationen in Deutschland lässt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen. Eine weitergehende Überprüfung der Ähnlichkeitsannahmen ist vor dem Hintergrund der hier berichteten

umfassenden Datenanalyse zu einer Sicherheitsfragestellung nachrangig, und wird daher nicht vorgenommen.

Insgesamt konnten somit für die Fragestellung vier geeignete Studien identifiziert werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene– weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.2.2.1 Randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin (TECOS)

Tabelle 4-153: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TECOS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.2.3.2.2.2 Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Meta-Analyse mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin

Tabelle 4-154: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für die Meta-Analyse mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) mit Sitagliptin

Tabelle 4-155: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für die Meta-Analyse mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
P010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P019	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P020	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P021	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P023	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P024	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P035	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P036	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P040	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P047	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P049	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P051	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P052	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P053	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P061	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P064	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P066	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P068	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P074	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P079	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P121	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P128	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P130	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P211	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P229	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P251	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
P253	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P254	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P260	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P266	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P403	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
P801	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P803	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
P838	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MK-8835-P005	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MK-8835-P016	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MK-8835-P017	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-156: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NCT00700817	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NCT00838903 (HARMONY 3)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie P010

Da in der Studie P010 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P014

Da in der Studie P014 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P019

In der Studie P019 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P020

In der Studie P020 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P021

In der Studie P021 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die

behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P023

In der Studie P023 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P024

In der Studie P024 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P035

Da in der Studie P035 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P036

In der Studie P036 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P040

In der Studie P040 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P047

Da in der Studie P047 ein computergenerierter Allokationsplan zur Erzeugung der Randomisierungssequenz verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P049

Da in der Studie P049 ein computergeneriertes Schema zur Erzeugung der Randomisierungssequenz verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die

Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P051

Da in der Studie P051 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P052

Da in der Studie P052 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P053

In der Studie P053 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P061

Da in der Studie P061 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P064

In der Studie P064 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P066

Da in der Studie P066 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P068

Da in der Studie P068 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P074

In der Studie P074 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P079

Da in der Studie P079 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P102

Da in der Studie P102 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P121

In der Studie P121 wurde keine genaue Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Um die Verdeckung der Gruppenzuteilung zu gewährleisten wurden identisch aussehende Tabletten eingesetzt und ein interner Verblindungsprozess angewendet. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P128

Da in der Studie P128 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P130

Da in der Studie P130 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen

als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P211

Da in der Studie P211 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P229

Da in der Studie P229 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P251

Da in der Studie P251 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P253

Da in der Studie P253 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P254

Da in der Studie P254 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen

als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P260

Da in der Studie P260 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P266

Da in der Studie P266 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, dies aber aus geschäftspolitischen Gründen, so dass auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P403

Da in der Studie P403 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es liegen auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P801

In der Studie P801 wurde den Patienten zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Um die Verdeckung der Gruppenzuteilung zu gewährleisten wurden identisch aussehende Tabletten eingesetzt. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es

können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz tatsächlich nicht adäquat durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P803

Da in der Studie P803 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

Studie P838

Da in der Studie P838 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

MK-8835-P005

Da in der Studie MK-8835-P005 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

MK-8835-P016

Da in der Studie MK-8835-P016 ein computer-generierter Randomisierungcode verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

MK-8835-P017

Da in der Studie MK-8835-P017 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Es waren sowohl die behandelnden Personen als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als niedrig bewertet.

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

In jeder der 39 Studien wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. In allen Studien waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle 39 Studien als niedrig eingestuft.

Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien mit Ausnahme E8 Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie Suchen in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Es wurden zwei weitere relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-127).

Aufgrund des Studiendesigns der Studie **NCT00700817** ist davon auszugehen, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Da es sich um eine offene Studie handelt, waren weder Patienten noch behandelnde Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 diskutiert. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht gefunden werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig bewertet.

Aufgrund des Studiendesigns der Studie **NCT00838903 (HARMONY 3)** ist davon auszugehen, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Es konnten keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig bewertet.

Nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin

Tabelle 4-157: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Wang 2018	nein	ja	nein	nein	ja	nein
Kim 2018	nein	ja	nein	nein	unklar	nein
Yang 2017	nein	ja	nein	nein	unklar	nein
Chung 2016	nein	ja	nein	nein	unklar	nein

Alle Studien sind retrospektive Kohortenstudien, weswegen keine zeitliche Parallelität der Gruppen vorliegt. Anhand der Baselinevariablen bzw. einer Matching-Methode kann in allen Fällen von einer Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden. In keiner Studie fand eine Verblindung statt. Lediglich für die Studie Wang 2018 liegt ein öffentlich zugängliches Protokoll vor [231], für die weiteren Studien kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht eingeschätzt werden. Bei allen Studien handelt es sich um retrospektive Auswertungen, welche im Vergleich zu einer RCT nur geringe Aussagekraft besitzen.

Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials für nicht-randomisierte Studien wird nicht durchgeführt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-158: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypoglykämien	Diabetische Retinopathien	Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung	Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien
Randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin				
TECOS	ja	ja	ja	ja

Studie	Hypoglykämien	Diabetische Retinopathien	Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung	Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien
Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien				
Meta-Analyse Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin	nein	ja	nein	nein
Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin	nein	ja	nein	nein
Nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin	nein	ja	nein	nein

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Nachfolgend werden die Tragenden Gründe des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 [26] adressiert. Anschließend werden die Ereignisse in der Studie TECOS eingeordnet.

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch MSD] [26]:

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte symptomatische, durch Blutzuckermessung bestätigte (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien umfassen."

- Die Studie TECOS war als kardiovaskuläre Langzeitstudie nicht darauf ausgelegt, solche Ereignisse zu erfassen, da das Hypoglykämierisiko auf Placeboniveau von Sitagliptin in Kombination mit Metformin zum Zeitpunkt der Planung der Studie TECOS bereits durch die EMA bestätigt war [7].

- Erfasst wurden daher nur hypoglykämische Ereignisse, welche Fremdhilfe irgendeiner Art bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht. Dieser Endpunkt wird allerdings in der Nutzenbewertung nach AMNOG als nicht geeignet erachtet: *„Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden"* [47]. Somit sind Auswertungen der Hypoglykämien

der Studie TECOS in einer nach AMNOG-Beschlusspraxis validen Operationalisierung nicht möglich.

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte schwere Hypoglykämien (z. B. Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränkt (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten) umfassen."

- Erfasst wurden in der Studie TECOS nur hypoglykämische Ereignisse, welche einer Fremdhilfe irgendeiner Art bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht. Diese Erfassung war rein binär (ja/nein).

- Ob diese Ereignisse einer medizinischen Fremdhilfe (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) bedurften, lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten, wurde nicht erfasst.

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte schwerwiegende Hypoglykämien umfassen."

- Die in der TECOS Studie erfassten Hypoglykämien waren nur dann als unerwünschtes Ereignis zu berichten, wenn die Therapie als Folge dieses Ereignisses beendet wurde, das Ereignis also zu einem Therapieabbruch führte. Dies war insgesamt selten (vier versus fünf Ereignisse unter Sitagliptin versus Placebo). Keines dieser unerwünschten Ereignisse mit Therapieabbruch war schwerwiegend.

Tabelle 4-159: Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Die TECOS-Prüfärzte sollten im Erhebungsbogen hypoglykämische Ereignisse, welche einer Fremdhilfe irgendwelcher Art (medizinisch oder nicht-medizinisch) bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe tatsächlich erfolgte oder nicht, angeben. Diese Erfassung erfolgte rein binär (ja/nein). Ob diese Ereignisse einer medizinischen Fremdhilfe (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glucagon) bedurften, lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten, wurde nicht erfasst. Eine systematische Dokumentation der Blutzuckerwerte im Zusammenhang mit einem solchen Ereignis war nicht vorgesehen. Falls ein Blutzuckerwert in den Patientenakten vermerkt war, wurde dieser dokumentiert.
TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin	

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

Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

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

ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie TECOS wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Hypoglykämien aufgrund der Erhebungsmethodik und des Studiendesigns als hoch eingestuft:

- Anders als bei anderen Antidiabetika begannen die Planungen der Studie TECOS zu einer Zeit, als die Vermeidung von symptomatischen bzw. schweren Hypoglykämien in der Zulassungsstudie P024 längst belegt war. Daher wurden diese Endpunkte in der Studie TECOS nicht mehr erfasst. Erfasst wurden nur Hypoglykämien mit Fremdhilfe irgendeiner Art, unabhängig davon, ob die Fremdhilfe tatsächlich erfolgte oder nicht. Dieser Endpunkt wird allerdings im AMNOG als nicht geeignet erachtet: *„Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden“[47]*.

- Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin konnten auch nicht differentialdosiert werden, da weder Prüfärzte noch Patienten wussten, ob Sitagliptin oder Placebo gegeben wurde. Arzneimittel, für welche nach Fachinformation bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (Sulfonylharnstoffe, Insulin), sind in geringerer Dosis anzuwenden, wenn mit Sitagliptin kombiniert: *„In klinischen Studien zu Januvia als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d. h. Metformin und/oder ein PPARγ-Agonist), war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Plazebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken“* [2].

Die Unterschiede im HbA1c-Verlauf waren in den TECOS-Studiennarmen mit im Mittel 0,29 %, 95 %-KI: [-0,32; -0,27]; p < 0,001) zu groß, als dass die Ergebnisse zum Endpunkt Hypoglykämien – bemessen an den bisherigen Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V – interpretierbar wären (Tabelle 4-138 und Tabelle 4-139).

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 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Schwere Hypoglykämien	7332	160 (2,2)	7339	143 (1,9)	1,12 [0,90; 1,40]	0,526

a: Analysepopulation: Intention to Treat
b: Angabe des Peto OR statt des Relativen Risikos bei Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle
c: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Tabelle 4-162: Hypoglykämien (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art) gehen in der TECOS-Studie auf Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin zurück.

TECOS-Population	Hypoglykämien mit Fremdhilfe irgendeiner Art	Studienarm	Anzahl Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie-Ereignis (in nicht valider Operationalsierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art)				
			Sulfonylharnstoff und/oder Insulin bei Randomisierung	Sulfonylharnstoff und/oder Insulin erstmals im Rahmen der Therapie-Eskalation (vor Erstereignis)			Gesamt
				Ja	Nein	k. A.	
Gesamt	Alle	Sitagliptin	138	2	10	10	160
		Placebo	125	5	7	7	143
		Gesamt	**263**	**7**	**17**	**17**	**303**
	Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl	Sitagliptin	70	2	1	1	74
		Placebo	63	3	2	1	69
		Gesamt	**133**	**5**	**3**	**2**	**143**
Westeuropa (p=0,046 für Interaktion vs. Nicht-Westeuropa, I^2=74,96 %)	Alle	Sitagliptin	17	0	0	0	17
		Placebo	22	1	0	3	26
		Gesamt	39	1	0	3	43
	Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl	Sitagliptin	8	0	0	0	8
		Placebo	12	1	0	0	13
		Gesamt	**20**	**1**	**0**	**0**	**21**

k. A.: keine Angabe

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sind Hypoglykämien im Wesentlichen nur dort zu erwarten, wo Wirkstoffe mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko (im Wesentlichen die gewählte zVT Sulfonylharnstoff bzw. Insulin) eingesetzt werden. Aufgrund der Randomisierung waren Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin in der Studie TECOS initial in beiden Armen gleichverteilt (siehe Tabelle 4-133 und Tabelle 4-134). Über den Studienverlauf zeigen sich geringe Unterschiede zwischen den Armen bei den relativen Patientenanteile mit diesen antidiabetischen Therapien, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einhergehen. (Tabelle 4-135). Insofern waren auch die Hypoglykämien in der Studie TECOS in beiden Armen weitestgehend gleichverteilt und traten fast ausnahmslos bei Patienten auf, welche Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin bei Einschluss in die Studie hatten oder im Laufe der Studie erhielten Tabelle 4-162. Zusammenfassend ist die Studie TECOS nicht geeignet, die im Dossierabschnitt 4.3.1 dargestellte Evidenz aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 zu Hypoglykämien in der Therapiesituation Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff, jeweils zusätzlich zu Metformin, zu bestätigen oder zu widerlegen.

4.3.2.3.3.1.2 Diabetische Retinopathien – Weitere Untersuchungen

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch den pU] [26]:

„Die dargestellten Ergebnisse zu Retinopathien [in der Studie TECOS], die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Sitagliptin zeigen, lassen sich hinsichtlich der Schwere und Ausprägung nicht valide beurteilen, da die Auswertungen auf den Angaben des elektronischen Patientenfragebogens basieren und keine Vorgaben einer Operationalisierung enthalten. Die Patientenrelevanz kann daher nicht abschließend beurteilt werden."

Die Daten zu diabetischen Retinopathien in der Studie TECOS sind mit großen Unsicherheiten behaftet. Einige Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts sind im Hinblick auf eine diabetesbedingte Retinopathie hochgradig unspezifisch, z. B. das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut". Welchen Anteil diese Eingriffe am Endpunkt „Retinopathien" hatten, wurde nicht erfasst. Insbesondere ist bezüglich der diabetesbedingten Netzhautbefunde (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) unklar, ob sie in dieser Form überhaupt bestanden, welchen Anteil sie am zusammengesetzten Endpunkt „Retinopathie" hatten, ob sie schon vor Einschluss in die Studie TECOS bestanden bzw. ob sie vom Patienten überhaupt bemerkt worden waren.

Auf Details im Zusammenhang mit den Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 [26] wird unter Verzerrungspotenzial des Endpunkts im vorliegenden Dossierabschnitt eingegangen.

Im vorgliegenden Dossierabschnitt werden gemäß G-BA-Beratung neue Daten über die Studie TECOS hinaus dargestellt:

- Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin
- Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin
- Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

Tabelle 4-163: Operationalisierung Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Die TECOS-Prüfärzte sollten im Erhebungsbogen eine Retinopathie (ja/nein) angeben, wenn es zu bestimmten diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. zu bestimmten Eingriffen gekommen war (Photokoagulation oder sonstige Laserbehandlung der Netzhaut, Plombierung der Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut , Steroid- bzw. Avastin-Injektionen bzw. diabetesbedingte Enukleation des Auges): *„Select Yes, if the patient has had or has new or worsening retinal changes due to diabetes, such as microaneurysms, exudates, and/or hemorrhages. Select Yes, if the patient has required interventions such as photocoagulation or other laser therapy, scleral buckling or*

Studie	Operationalisierung
	other retinal fixation procedure, steroid/Avastin injection, or enucleation due to diabetic eye disease." [232] (Anmerkung: Obwohl im Rahmen dieses Verfahrens als „Retinopathie" bezeichnet, handelt es sich in der Studie TECOS um Diabetische Retinopathien.)
Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien	
Meta-Analyse Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonyl-harnstoff + Metformin	P024 & P803: Diabetische Retinopathien wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und gemäß MedDRA-System kodiert. Es werden alle Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet. HARMONY 3: Diabetische Retinopathie wurde als Sicherheitsereignis von besonderem Interesse erhoben. Es werden alle Ereignisse, die während der Behandlung bis Woche 164 (inkl. einer Nachbeobachtungsphase von 56 Tagen) auftraten, berichtet.
Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin	39 RCT für IPD (P010, P014, P019, P020, P021, P023, P024, P035, P036, P040, P047, P049, P051, P052, P053, P061, P064, P066, P068, P074, P079, P102, P121, P128, P130, P211, P229, P251, P253, P254, P260, P266, P403, P801, P803, P838, MK-8835-P005, MK-8835-P016 und MK-8835-P017): Diabetische Retinopathien wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und gemäß MedDRA-System kodiert. Es werden alle Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten Dosis auftraten, berichtet. RCT (NCT00700817 und NCT00838903 (HARMONY 3)) basierend auf ergänzender Recherche, um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien mit Ausnahme E8 Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie Suchen in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Es wurden zwei weitere Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien mit Ausnahme des uneingeschränkten Zugangs zu individuellen Patientendaten erfüllten.

Studie	Operationalisierung
Nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin	Wang 2018: Photokoagulation oder Injektion in den Glaskörper oder Entfernung des Glaskörpers, jeweils in Verbindung mit der Diagnose einer diabetischen Retinopathie oder eines Diabetes mellitus. Kim 2018: Kombinierte Endpunkt aus Photokoagulation, Injektionen in den Glaskörper, Entfernung des Glaskörpers, Einblutung in den Glaskörper oder Erblindung. Yang 2017: Kombinierter Endpunkt aus Augenkomplikationen bei Typ 2 Diabetes mellitus (ICD-10 E11.3), Augenkomplikationen bei Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung (ICD-10 E12.3), Augenkomplikationen bei einem sonstigen näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E13.3) bzw. Augenkomplikationen bei einem nicht näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E14.3), sowie retinopathia diabetica (ICD-10 H36.0). Keine Berücksichtigung von Eingriffen am Auge zur Verzögerung einer diabetischen Retinopathie. Chung 2016: Der Schweregrad der diabetischen Retinopathie wurde mittels der ETDRS-Skala beurteilt. Hierzu wurden dem ETDRS-Protokoll folgend zunächst 7-Felder-Stereoaufnahmen des Augenhintergrunds ausgewertet. Zusätzlich wurde ein Fluorescein-Angiogramm des Augenhintergrunds ausgewertet. Beide Untersuchungen wurden bei Studieneinschluss und mindestens ein Jahr nach Studienbeginn durchgeführt. Für die vorliegende Studie wurde eine Erhöhung der Punktzahl auf der ETDRS-Skala um mindestens einen Punkt als „Verschlechterung bzw. Progression der diabetischen Retinopathie“ gewertet. Keine Veränderung oder eine Verringerung der Punktzahl auf der ETDRS-Skala wurde als eine „Stabile Diabetische Retinopathie“ gewertet.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group; IPD: Individuelle Patientendaten; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

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

Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TECOS	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
3 randomisierte kontrollierte Studien für die Meta-Analyse Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonyl-harnstoff + Metformin[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
39 randomisierte kontrollierte Studien für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin[b]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin[c]	n.a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

a: Dies umfasst die Studien P024, P803 und HARMONY 3

b: Dies umfasst die Studien P010, P014, P019, P020, P021, P023, P024, P035, P036, P040, P047, P049, P051, P052, P053, P061, P064, P066, P068, P074, P079, P102, P121, P128, P130, P211, P229, P251, P253, P254, P260, P266, P403, P801, P803, P838, MK-8835-P005, MK-8835-P016 und MK-8835-P017. Um zu prüfen, ob es noch weitere randomisierte Studien gibt, die den Einschlusskriterien mit Ausnahme E8 Uneingeschränkter Zugang zu individuellen Patientendaten für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen, wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie Suchen in den im Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Es wurden zwei weitere Studien identifiziert (NCT00700817 und NCT00838903 (HARMONY 3)).

c: Wang 2018, Kim 2018, Yang 2017, Chung 2016

IPD: Individuelle Patientendaten; ITT: Intention to Treat; n. a.: nicht anwendbar; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie TECOS wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Diabetische Retinopathien aufgrund der Erhebungsmethodik und des Studiendesigns als hoch eingestuft:

- Die Erhebung erfolgte über den behandelnden Hausarzt. Eine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee erfolgte nicht. Insofern ist unklar, ob es diese

diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. Eingriffe am Auge in dieser Form tatsächlich gab.

- Um welche diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. um welche Eingriffe am Auge es sich im Einzelfall konkret handelte, wurde nicht erfasst.

- Einige Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts sind im Hinblick auf eine diabetesbedingte Retinopathie hochgradig unspezifisch, z. B. das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut". Dabei handelt es sich um chirurgische Eingriffe zur Behandlung einer Netzhautablösung. Welchen Anteil das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut" am Endpunkt „Retinopathien" hatten, wurde nicht erfasst.

- In der Studie TECOS gingen Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) in den Endpunkt „Retinopathien" ein. Welchen Anteil diese Netzhautveränderungen am Endpunkt „Retinopathien" in der Studie TECOS hatten, wurde nicht erfasst.

- Augenärztliche Untersuchungen waren nicht Teil des TECOS-Studienprotokolls. Netzhautbefunde bei Randomisierung liegen nicht vor. Insofern ist unklar, wie viele der im Laufe der Studie festgestellten diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) in Wirklichkeit Befunde waren, welche bereits vor Einschluss in die Studie TECOS vorbestanden.

- Inwieweit mit den diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) Beeinträchtigungen der Sehkraft bzw. Sehschärfe verbunden waren, wurde nicht erfasst. Insofern ist unklar, ob diese diabetesbedingten Netzhautbefunde von den Patienten bemerkt worden waren oder asymptomatisch blieben.

- Umgekehrt waren patientenrelevante Beschwerden wie Beeinträchtigungen der Sehkraft bzw. der Sehschärfe nicht Teil der Anweisung zum Ausfüllen des TECOS-Erhebungsbogens zu diabetesbedingten Retinopathien.

Die Daten zu diabetischen Retinopathien in der Studie TECOS sind somit mit großen Unsicherheiten behaftet. Einige Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts sind im Hinblick auf eine diabetesbedingte Retinopathie hochgradig unspezifisch, z. B. das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut". Welchen Anteil diese Eingriffe am Endpunkt „Retinopathien" hatten, wurde nicht erfasst. Insbesondere ist bezüglich der diabetesbedingten Netzhautbefunde (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) unklar, ob sie in dieser Form überhaupt bestanden, welchen Anteil sie am zusammengesetzten Endpunkt „Retinopathie" hatten, ob sie schon vor Einschluss in die Studie TECOS bestanden bzw. ob sie vom Patienten überhaupt bemerkt worden waren.

In der UKPDS33-Studie waren die Netzhautbefunde sogar adjudiziert, und dennoch wurde der Endpunkt „Retinopathie“ von den Autoren der Studie als „subklinischer“ Surrogat-Endpunkt eingestuft.

Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

In allen drei randomisierten kontrollierten Studien für die Meta-Analyse Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + MetforminStudien (P024, P803 und HARMONY 3) wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diabetische Retinopathien ist somit als niedrig einzustufen.

Für alle in den Meta-Analysen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien berücksichtigen Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diabetische Retinopathien ist somit als niedrig einzustufen.

In der Studie **NCT00700817** waren die Endpunkterheber nicht verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zwar waren Patienten bzw. Prüfärzte nicht verblindet, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass ein Ereignis wie Diabetische Retinopathie nicht durch Kenntniss der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden kann. Die konkrete Erfassung der diabetischen Retinopathie ist aus dem Eintrag im Studienregister nicht nachvollziehbar, es ist daher unklar, ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet wurde. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden. Grundsätzlich kann eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Basis des Studienregistereintrags nicht erfolgen, es ist aber davon auszugehen, dass die Erhebung des Endpunkts Diabetische Retinopathien im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte, weshalb das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft wird.

In der Studie **NCT00838903 (HARMONY 3)** waren die Endpunkterheber verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erfassung der diabetischen Retinopathie erfolgte im Rahmen der Erhebung der UE gemäß den Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP)-Standards. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt kann das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft werden.

Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für nicht randomisierte Studien entfällt, da sie nicht zielführend ist.

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 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien (TECOS) – weitere Untersuchungen

	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
Studie: TECOS	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Diabetische Retinopathie	7314	205 (2,8)	7318	158 (2,2)	1,30 [1,06; 1,59]	0,012

a: Analysepopulation: Intention to Treat
b: Angabe des Peto Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle
c: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten

Für den Endpunkt Diabetische Retinopathien zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Sitagliptin (RR = 1,30; 95 %-KI: [1,06; 1,59]; p = 0,012). In keinem Fall wurde die Therapie in der Studie TECOS wegen einer diabetesbedingten Retinopathie beendet. Diabetesbedingte Retinopathie als Krankenhausentlassungsdiagnose war insgesamt selten (drei versus sieben Patienten unter Sitagliptin versus Placebo).

Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

Die Meta-Analyse der Studien P024 (zwei Jahre), P803 (30 Wochen) und HARMONY 3 (drei Jahre) zeigt für den Endpunkt Diabetische Retinopathien einen numerischen Vorteil für Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin in Bezug auf Retinopathien. (Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10). Die Einzelstudienergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.6 beschrieben.

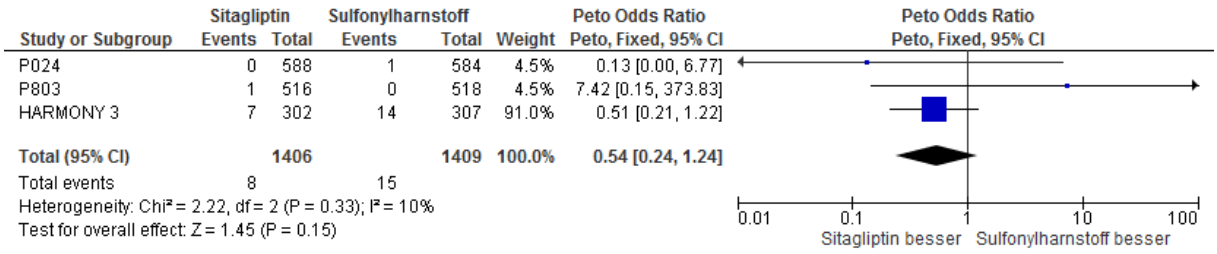


Abbildung 4-9: Diabetische Retinopathien. Randomisierte Evidenz im Vergleich zur zVT Sulfonylharnstoff + Metformin. Meta-Analyse mit festen Effekten (Peto Odds Ratio) – weitere Untersuchungen

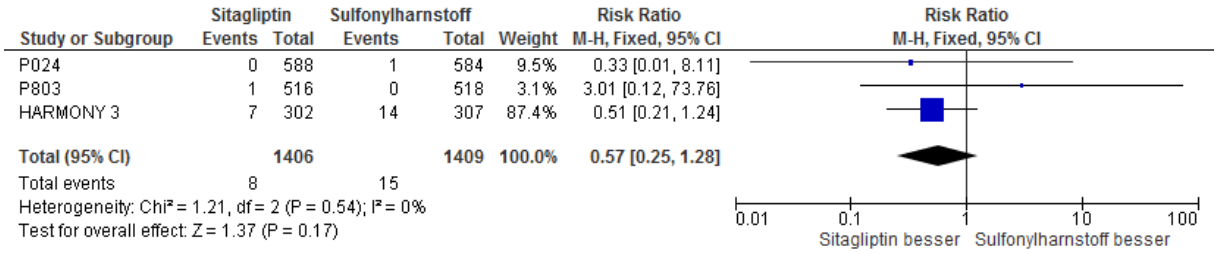


Abbildung 4-10: Diabetische Retinopathien. Randomisierte Evidenz im Vergleich zur zVT Sulfonylharnstoff + Metformin. Meta-Analyse mit festen Effekten (Relatives Risiko) – weitere Untersuchungen

Die zwei Meta-Analysen zeigen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin (Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10).

Die Studie HARMONY 3 ist die einzige der drei Studien, in der die Diabetische Retinopathien als ein Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse vorab definiert war. Daher sind detailliertere Informationen zum Endpunkt Diabetische Retinopathien im Erhebungsbogen dokumentiert worden (siehe Tabelle 4-166). In der Studie HARMONY 3 erhielten die Patienten im Mittel 2,4 Jahre Prüfsubstanz, in der Studie TECOS im Mittel 2,6 Jahre.

Tabelle 4-166: Erfassung von Diabetischen Retinopathien in der TECOS-Studie und in der Studie HARMONY 3

	TECOS-Studie	**HARMONY 3 Studie (Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin)**
Mittlere Nachbeobachtung pro Patient	2,6 Jahre	2,4 Jahre
Fundoskopien durchgeführt		
Bei Randomisierung	-	x
Jährlich	-	x
Ausprägung und Schwere der diabetischen Retinopathie		
Mild	-	x
Moderat	-	x
Schwer	-	x
Proliferativ	-	x
Makulaödem	-	x
Laserkoagulation der Netzhaut	-	x
Entfernung des Glaskörpers	-	x
Sehschärfe bei allen randomisierten Patienten erfasst	-	x

MSD konnte nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK-Studie HARMONY 3 erwirken. Im vorliegenden Dossier werden erstmals patientenindividuelle Auswertungen dieser detaillierten Informationen vorgelegt (siehe Dossierabschnitt 4.3.1). Es zeigte sich in der Studie HARMONY 3 für Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin über drei Jahre sogar ein numerischer Vorteil in Bezug auf Retinopathien (RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21; 1,24], p = 0,134).

Da das 95 %-Konfidenzintervall einen Effekt von 1,30 ausschloss, kann mit mehr als 95 %-iger Sicherheit ausgeschlossen werden, dass in der zu bewertenden Therapiesituation Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff, wenn Metformin nicht ausreicht, ein relatives Risiko in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers der Studie TECOS des Beschlusses (1,30) vorliegen könnte (Test auf Nicht-Unterlegenheit bezüglich des Schwellenwertes 1,30: p = 0,020).

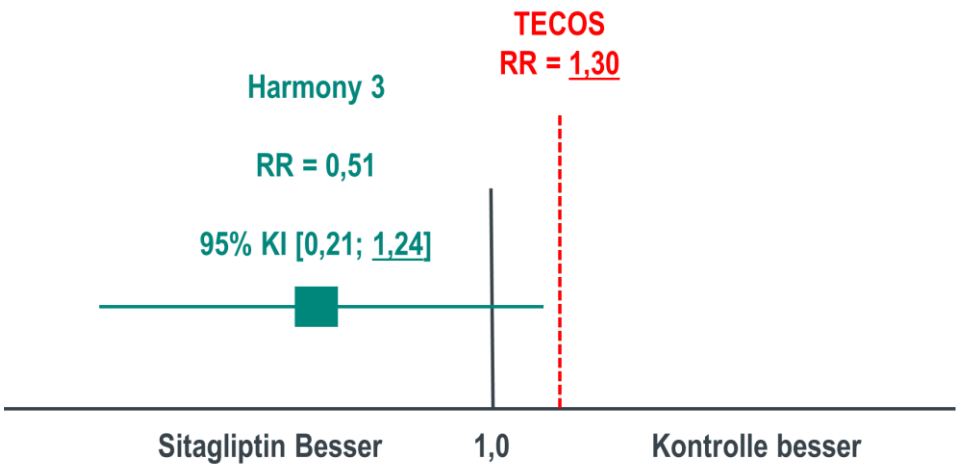


Abbildung 4-11: Randomisierte Evidenz Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin, wenn Metformin alleine nicht ausreicht.

In Abbildung 4-11 schließt das 95 %-Konfidenzintervall aus der Studie HARMONY 3 einen Effekt in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers der Studie TECOS des Beschlusses (1,30) aus.

Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) der 39 RCTs mit Sitagliptin

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – Meta-Analyse mit IPD der 39 RCTs mit Sitagliptin (Relative Inzidenzrate) – weitere Untersuchungen

	Sitagliptin		Placebo- oder aktive Vergleichsintervention		Sitagliptin vs. Placebo- oder aktive Vergleichsintervention	
					Relative Inzidenzrate [95 %-KI]	
39 RCTs[a]	Follow-Up Zeit in Jahren[b]	Patienten mit Ereignis n (Ereignisse pro 1000 Patienten-jahren)	Follow-Up Time in Jahren[b]	Patienten mit Ereignis n (Ereignisse pro 1000 Patienten-jahren)	Exakte Methode[c]	Asymptotische Methode[d]
Diabetische Retinopathie :						
Alle Studien	8492	26 (3,0617)	7244	19 (2,6229)	n. b.	1,01 [0,56; 1,85]
Nur Studien mit Ereignis	6462	26 (4,0235)	5211	19 (3,6464)	1,01 [0,56; 1,87]	1,01 [0,56; 1,83]

a: P010, P014, P019, P020, P021, P023, P024, P035, P036, P040, P047, P049, P051, P052, P053, P061, P064, P066, P068, P074, P079, P102, P121, P128, P130, P211, P229, P251, P253, P254, P260, P266, P403, P801, P803, P838, MK-8835-P005, MK-8835-P016 und MK-8835-P017

b: Analysepopulation: All Patients as Treated

c: Modell basierend auf exakter Methode adjustiert nach Studiengröße. Modell berücksichtigt keine Studien mit Nullereignissen.

d: Modell nach Miettinen and Nurminen stratifiziert nach Studiengröße. Für Studien mit Nullereignissen wird die Mantel-Haenszel-Methode mit einer Kontinuitätskorrektur angewandt. Die Ergebnisse können im Vergleich zu exakten Methoden verzerrt sein, falls die zugrunde liegenden Annahmen nicht erfüllt sind.

KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – Meta-Analyse mit IPD der 39 RCTs mit Sitagliptin (Relatives Risiko) – weitere Untersuchungen

	Sitagliptin		Placebo- oder aktive Vergleichsintervention		Sitagliptin vs. Placebo- oder aktive Vergleichsintervention	
					Relatives Risiko [95 %-KI]	
39 RCTs[a]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Exakte Methode[c]	Asymptotische Methode[d]
Diabetische Retinopathie :						
Alle Studien	11162	26 (0,2)	10207	19 (0,2)	n. b.	1,06 [0,59; 1,99]
Nur Studien mit Ereignis	7179	26 (0,4)	6086	19 (0,3)	1,06 [0,59; 1,99]	1,07 [0,59; 1,93]

a: P010, P014, P019, P020, P021, P023, P024, P035, P036, P040, P047, P049, P051, P052, P053, P061, P064, P066, P068, P074, P079, P102, P121, P128, P130, P211, P229, P251, P253, P254, P260, P266, P403, P801, P803, P838, MK-8835-P005, MK-8835-P016 und MK-8835-P017

b: Analysepopulation: All Patients as Treated

c: Modell basierend auf exakter Methode adjustiert nach Studiengröße. Modell berücksichtigt keine Studien mit Nullereignissen.

d: Modell nach Miettinen and Nurminen stratifiziert nach Studiengröße. Für Studien mit Nullereignissen wird die Mantel-Haenszel-Methode mit einer Kontinuitätskorrektur angewandt. Die Ergebnisse können im Vergleich zu exakten Methoden verzerrt sein, falls die zugrunde liegenden Annahmen nicht erfüllt sind.

KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl der Patienten

Für den Endpunkt Diabetische Retinopathie bestehen keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen diabetischer Retinopathie und einer Therapie mit Sitagliptin 100 mg basierend auf der aktualisierten Meta-Analyse individueller Patientendaten aus nunmehr 39 doppelblinden, randomisierten, placebo- oder aktivkontrollierten klinischen Studien. Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis war zwischen beiden Behandlungsarmen (Sitagliptin

versus Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention) ausbalanciert (Tabelle 4-167 und Tabelle 4-168). Drei der 39 Studien entstammen dem Entwicklungsprogramm von Ertugliflozin. Zugrunde gelegt wurden die bereits 2013 publizierten Methoden einer Metaanalyse individueller Patientendaten von damals 25 Studien (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Die nach Beobachtungszeit adjustierte Inzidenz (exposure-adjusted) für Diabetische Retinopathie betrug 3,06 pro 1000 Patientenjahre (26 Ereignisse in 8.492 Patientenjahren) im Sitagliptin-Arm und 2,62 (19 Ereignisse in 7.244 Patientenjahren) unter Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention (Tabelle 4-167). Unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode (mit Stetigkeitskorrektur) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin und Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention (Relative Inzidenzrate = 1,01; 95 %-KI: [0,56; 1,85]). In den 21 Studien, in denen mindestens ein Ereignis auftrat, betrug die Beobachtungszeit adjustierte Inzidenz für Diabetische Retinopathie 4,02 pro 1000 Patientenjahre im Sitagliptin-Arm und 3,65 pro 1000 Patientenjahre unter Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention. Auch unter Verwendung der exakten Methode und der Methode nach Miettinen und Nurminen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin versus unter Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention (Relative Inzidenzrate = 1,01; 95 %-KI: [0,56: 1,87] und Relative Inzidenzrate = 1,01; 95 %-KI: [0,56: 1,83]).

Insgesamt hatten 0,23 % (26 Patienten aus 11.162 Patienten) im Sitagliptin-Arm und 0,19 % (19 Patienten aus 10.207 Patienten) Patienten unter Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention eine Diabetische Retinopathie. Unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode (mit Stetigkeitskorrektur) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin und Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention (RR = 1,06; 95 %-KI: [0,58; 1,94]). In den 21 Studien, in denen mindestens ein Ereignis auftrat, hatten 0,36 % der Patienten im Sitagliptin-Arm und 0,31 % unter Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention ein Ereignis. Auch unter Verwendung der exakten Methode und der Methode nach Miettinen und Nurminen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin versus unter Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention (RR = 1,06; 95 %-KI: [0,59; 1,96] und RR = 1,01; 95 %-KI: [0,59; 1,93]).

Die Einschätzung der Heterogenität der Studienergebnisse entfällt, da in der gepoolten Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) die Studien als Effekt bereits im statistischen Modell berücksichtigt werden. Anders als in der Meta-Analyse basierend auf aggregierten Effekschätzern werden die Ergebnisse der Meta-Analyse basierend auf IPD auch nicht in Form von Forest-Plots dargestellt. Diese Art der Darstellung dient vornehmlich der Beurteilung der Varianz zwischen den Studien sowie der Gewichtung der einzelnen Studien in einer Meta-Analyse basierend auf aggregierten Effektschätzern.

Ergänzend wurden mittels bibliografischer Literaturrecherche und systematischer Suche in den Studienregistern zwei Studien identifiziert.

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Sitagliptin-Arm		Kontroll-Arme					
		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
			Liraglutid 1,2 mg		Liraglutid 1,8 mg		---	
NCT00700817	219	0	221	0	218	1 (0,5)	---	
			Albiglutid 30 mg		Glimepirid 2 mg		Placebo	
NCT00838903 (HARMONY 3)	302	7 (2,3)	302	14 (4,6)	307	14 (4,6)	101	2 (2,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Ereignisse								

In der Studie **NCT00700817** trat eine Diabetische Retinopathie bei 0,5 % der Patienten im Liraglutid 1,8 mg-Arm auf. Im Liraglutid 1,2 mg-Arm und im Sitagliptin-Arm traten keine Ereignisse auf. Die Ergebnisse zur diabetischen Retinopathie werden nur im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse berichtet, und im Studienregistereintrag nicht weiter diskutiert.

In der vierarmigen Studie HARMONY 3 wurde der Endpunkt Diabetische Retinopathien als Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse detailliert erfasst. In der Studie HARMONY 3 erhielten die Patienten im Mittel 2,4 Jahre Prüfsubstanz, in der Studie TECOS im Mittel 2,6 Jahre. Eine Diabetische Retinopathie trat bei 7 aus 302 Patienten (2,3 %) der Patienten im Sitagliptin-Arm, bei 14 aus 302 Patienten (4,6 %) im Albiglutid-Arm, bei 14 aus 307 Patienten (4,6 %) im Glimepirid-Arm und bei 2 aus 101 Patienten (2,0 %) im Placebo-Arm auf. Insgesamt hatten also 7 aus 320 Patienten (2,31 %) im Sitagliptin-Arm und 30 aus 710 Patienten (4,23 %) Patienten unter Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention eine Diabetische Retinopathie (RR = 0,55; 95 %-KI: [0,24; 1,24]). Mit Ausnahme jeweils eines Ereignisses in der Albiglutid- und Glimepirid-Gruppe waren alle Ereignisse von milder oder moderater Ausprägung. Keines der Ereignisse einer diabetischen Retinopathie wurde als schwerwiegend eingestuft und keines der Ereignisse führte zum Therapieabbruch. Ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem Auftreten der diabetischen Retinopathie wurde von den Prüfärzten nicht festgestellt.

Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Sitagliptin

Studie	**Sitagliptin**		**Kein Sitagliptin**		**Sitagliptin vs. kein Sitagliptin**	
Wang 2018	**N**	**Ereignisse pro 1.000 Patienten-jahre**	**N**	**Ereignisse pro 1.000 Patienten-jahre**	**Adjustiertes Hazard Ratio[a] [95 %-KI]**	
Diabetische Retinopathien	29.613	6,0	87.073	6,8	0,91 [0,79; 1,06]	
Kim 2018	**N (Personen-jahre)**	**Patienten mit Ereignis (Ereignisse pro 1.000 Patienten-jahre)**	**N (Personen-jahre)**	**Patienten mit Ereignis (Ereignisse pro 1.000 Patienten-jahre)**	**Hazard Ratio [95 %-KI] Nicht-adjustiert**	**Adjustiert[b]**
Diabetische Retinopathien (Kombinierter Endpunkt)	11.026 (27.927)	275 (9,85)	11.026 (28.611)	274 (9,58)	1,03 [0,87; 1,21]	1,01 [0,85; 1,19]
Glaskörperblutung	11.026 (27.927)	78 (2,79)	11.026 (28.611)	83 (2,90)	0,97 [0,71; 1,32]	0,96 [0,70; 1,30]
Vitrektomie oder Photokoagulation	11.026 (27.927)	178 (6,37)	11.026 (28.611)	166 (5,80)	1,10 [0,89; 1,35]	1,07 [0,86; 1,32]
Intravitreale Injektion	11.026 (27.927)	16 (0,57)	11.026 (28.611)	20 (0,70)	0,83 [0,43; 1,60]	0,83 [0,43; 1,59]
Erblindung	11.026 (27.927)	3 (0,11)	11.026 (28.611)	5 (0,17)	0,61 [0,15; 2,51]	0,60 [0,15; 2,37]
	N (Personen-jahre)	**Patienten mit Ereignis**	**N (Personen-jahre)**	**Patienten mit Ereignis**	**Hazard Ratio [95 %-KI] Nicht-adjustiert**	**Adjustiert[b]**
Kumulierte Anwendungsdauer						
< 12 Monate	11.023 (8.500)	184	11.026 (28.611)	274	1,17 [0,96; 1,42]	1,15 [0,95; 1,39]
12-24 Monate	5.521 (4.744)	55			0,88 [0,65; 1,20]	0,87 [0,64; 1,18]
> 24-36 Monate	3.089 (2.453)	22			0,74 [0,48; 1,15]	0,74 [0,48; 1,15]
> 36 Monate	1.464 (1.294)	14			0,89 [0,52; 1,53]	0,89 [0,52; 1,53]
Kumulierte Dosis						
< 36.000 mg	11.022 (9.638)	192	11.026 (28.611)	274	1,10 [0,91; 1,33]	1,09 [0,90; 1,32]
36.000-72.000 mg	4.858 (4.369)	55			0,98 [0,72; 1,32]	0,96 [0,71; 1,30]
> 72.000-108.000 mg	2.370 (1.900)	15			0,64 [0,38; 1,08]	0,63 [0,37; 1,06]
> 108.000 mg	1.075 (956)	13			1,11 [0,63; 1,94]	1,09 [0,62; 1,92]
Yang, 2017	**N**	**Ereignisse pro 1.000 Patienten-jahre**	**N**	**Ereignisse pro 1.000 Patienten-jahre**	**Adjustiertes Hazard Ratio[c] [95 %-KI]**	
Kombinierter Endpunkt	7.686	67,1	7.686	69,7	0,83 [0,74; 0,93]	
Diabetische Retinopathien	7.686	k.A.	7.686	k.A.	0,86 [0,76; 0,96]	

Studie	Sitagliptin		Kein Sitagliptin		Sitagliptin vs. kein Sitagliptin	
					Adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]	
Chung, 2016	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Alle Patienten	Jeweils 24 Patienten / Arm
Verschlechterung der Diabetischen Retinopathie	28	7 (25,0)	54	26 (48,1)	0,36 [0,13; 0,98]	0,20 [0,06; 0,69]

a: Modell nach Cox-Proportional-Hazard. Patienten die am selben Tag zwei inkretinbasierte Therapien in der gleichen Wirkstoffklasse (z.B. Sitagliptin und Saxagliptin) erhielten, wurden ausgeschlossen. Patienten wurden zensiert wenn zwischen inkretinbasierten Therapien der gleichen Wirkstoffklasse gewechselt wurde

b: Modell nach Cox-Proportional-Hazard. Adjustiert für die Diabetesdauer (Jahre), Hypertonie als Vorerkrankung

c: Modell nach Cox-Proportional-Hazard

KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angabe

In **Wang 2018** war das adjustierte Hazard Ratio 0,91 (95 %-KI: [0,79; 1,06]) für einen Vergleich von Patienten unter Sitagliptin (n = 29.613) und Patienten unter Sulfonylharnstoffen (n = 87.073). Sekundäre, sowie eine Vielzahl von Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis (Tabelle 4-170). Die Autoren folgern, dass in einer großen, landesweiten Kohorte älterer Patienten mit Diabetes mellitus DPP-4-Hemmer im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen nicht mit einem erhöhten Risiko für Diabetische Retinopathien assoziiert sind.

In **Kim 2018** waren die absoluten Patientenanteile mit Ereignis mit jenen in Wang 2018 vergleichbar. Insgesamt 11.026 Patienten unter Sitagliptin bzw. 11.026 Patienten unter Kontrolle qualifizierten sich für die Untersuchung. Es fand sich kein Zusammenhang mit dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie (adjustiertes Hazard Ratio 1,01, 95 %-KI: [0,85; 1,19]) (Tabelle 4-170). Dieses Ergebnis ist unabhängig davon, wie lange oder wie viel Sitagliptin eingenommen wurde (Tabelle 4-170).

In **Yang 2017** wurde auf dieselbe Südkorea-weite Datenbank und denselben Analysezeitraum von Kim et al. 2018 zurückgegriffen, verglich aber mindestens 20-jährige Patienten mit Diabetes mellitus, welche jeweils auf der Grundlage einer Metformintherapie ein Behandlung mit DPP-4-Hemmern oder Sulfonylharnstoffen begannen und zu diesem Zeitpunkt noch keine Retinopathie hatten. Der kombinierte Endpunkt umfasste „Augenkomplikationen“ bei Typ-2-Diabetes mellitus (ICD-10 E11.3), „Augenkomplikationen“ bei Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung (ICD-10 E12.3), „Augenkomplikationen“ bei einem sonstigen näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E13.3) bzw. „Augenkomplikationen“ bei einem nicht näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E14.3), sowie „retinopathia diabetica“ (ICD-10 H36.0). In 1.000 Personenjahren erreichten 67,1 Patienten (unter Metformin + DPP-4-Hemmer) bzw. 69,7 Patienten (unter Metformin + Sulfonylharnstoff) den kombinierten Endpunkt. Das adjustierte Hazard Ratio war 0,83, 95 %-KI: [0,74; 0,93] für den kombinierten Endpunkt. Das adjustierte Hazard Ratio für „retinopathia diabetica“ alleine war 0,86, 95 %-KI: [0,76; 0,96] (Tabelle 4-170). Die Autoren folgern, dass Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem DPP-4-Hemmer einnehmen, im Vergleich zu Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff einnehmen, ein reduziertes Risiko für eine Diabetische Retinopathie aufweisen.

In **Chung 2016** qualifizierten sich n = 28 Patienten in der DPP-4-Hemmer-Gruppe (50 % Sitagliptin) und n = 54 Patienten in der Kontrollgruppe für die Untersuchung. Im Laufe der mindestens einjährigen Nachbeobachtung (Mittel 26,1 Monate) entwickelten 7/28 Patienten (25 %) in der DPP-4-Hemmer-Gruppe und 26/54 Patienten (48 %) in der Kontrollgruppe eine Progression der diabetischen Retinopathie (adjustiertes Odds Ratio = 0,36, 95 %-KI: [0,13; 0,98]; p = 0,046). In Propensity-Score-gematchten Analysen mit jeweils 24 Patienten pro Gruppe war der Zusammenhang noch klarer (adjustierte Odds Ratio = 0,20, 95 %-KI: [0,06; 0,69]; p = 0,011). Die Autoren schließen auf einen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit DPP-4-Hemmern und einem protektiven Effekt bezüglich der Progression einer diabetischen Retinopathie (Tabelle 4-170).

Zusammenfassend sehen alle bisher publizierten nicht-interventionellen Studien zu diesem Thema keinen Zusammenhang, ein geringeres Risiko oder sogar einen protektiven Effekt von DPP-4-Hemmern bzw. Sitagliptin im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika/ Sulfonylharnstoffen.

4.3.2.3.3.1.3 Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung – weitere Untersuchungen

Im Unterschied zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien erfüllt die in der Studie TECOS erhobene diabetische Folgekomplikation Erblindung nach landesspezifischer Legaldefinition die AMNOG-Anforderungen an einen patientenrelevanten Endpunkt.

Dies geht darauf zurück, dass in anderen Ländern geringere gesetzliche Anforderungen an eine Erblindung bestehen als in Deutschland: In Deutschland gilt man mit einer Sehschärfe unter 0,02, die praktisch nur noch Hell-/Dunkelwahrnehmungen ermöglicht, oder wenn das Gesichtsfeld weniger als 5 Grad beträgt, im Sinne des Gesetzes als blind. Liegt die Sehschärfe auf dem besseren Auge zwischen 0,05 und 0,02, spricht man von einer hochgradigen Sehbehinderung. Wer trotz Brillen- oder Kontaktlinsenkorrektion auf dem besseren Auge höchstens 0,30, aber mehr als 0,05 erreicht, gilt in Deutschland als „sehbehindert“. In anderen Ländern gilt bereits als blind, wenn die Sehschärfe auf < 0,10 gesunken bzw. das Gesichtsfeld auf < 30 Grad eingeschränkt ist.

Tabelle 4-171: Operationalisierung der Erblindung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	Die TECOS-Prüfärzte sollten im Erhebungsbogen eine Erblindung (ja/nein) angeben, wenn eine Erblindung gemäß der länderspezifischen Legaldefinition diagnostiziert worden war: *"Select Yes, if the patient has been diagnosed as legally blind. If Yes, indicate if the blindness was due to diabetes".*(Quelle: Anweisung zum Ausfüllen des elektronischen Erhebungsbogens) Wie bei der Diabetischen Retinopathie erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. Der Endpunkt Erblindung (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der Studie TECOS inkludiert aus deutscher Sicht überwiegend Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung" bzw. Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung". Dies geht darauf zurück, dass in den anderen betroffenen Ländern (Ausnahme Gesichtsfeldkriterium Lettland) geringere gesetzliche Anforderungen an eine Erblindung bestehen als in Deutschland: In Deutschland gilt man mit einer Sehschärfe unter 0,02, die praktisch nur noch Hell-/Dunkelwahrnehmungen ermöglicht, oder wenn das Gesichtsfeld weniger als 5 Grad beträgt, in Sinne des Gesetzes als blind. Liegt die Sehschärfe auf dem besseren Auge zwischen 0,05 und 0,02, spricht man von einer hochgradigen Sehbehinderung. Wer trotz Brillen- oder Kontaktlinsenkorrektion auf dem besseren Auge höchstens 0,30, aber mehr als 0,05 erreicht, gilt in Deutschland als „sehbehindert". In anderen Ländern gilt bereits als blind, wenn die Sehschärfe auf < 0,10 gesunken bzw. das Gesichtsfeld auf < 30 Grad eingeschränkt ist.

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 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erblindung – weitere Untersuchungen

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie TECOS wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Erblindung aufgrund der fehlenden Adjudizierung der Ereignisse als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Erblindung – weitere Untersuchungen

	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
Studie: TECOS	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Reatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Erblindung	7314	24 (0,3)	7319	25 (0,3)	0,96 [0,55; 1,68]	0,933

a: Analysepopulation: Intention to Treat
b: Angabe des Peto Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle
c: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten.

Insgesamt gab es keine relevanten Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo (24 vs. 25 Ereignisse; Tabelle 4-173).

Von den insgesamt n = 49 Fällen von „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der Studie TECOS liegen nach deutschem Recht vor (Tabelle 4-174):

- n = 32 Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“
- n = 14 Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“
- n = 3 Fälle von „Erblindung“.

Zusammengefasst inkludiert der Endpunkt „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der Studie TECOS aus deutscher Sicht überwiegend Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“. Im Unterschied zum Endpunkt „Retinopathien“ erfüllen diese Endpunkte alle AMNOG-Anforderungen an einen patientenrelevanten Endpunkt. Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo bestehen nicht.

Tabelle 4-174: Landesspezifische Legaldefinition einer Erblindung in der Studie TECOS – weitere Untersuchungen

	Landesspezifische Legaldefinition einer Erblindung		**Im jeweiligen Land als "Erblindung" erhoben**			**Legaldefinition in der GKV**
	Sehschärfe	**Gesichtsfeld**	**Sitagliptin**	**Placebo**	**Summe**	
Neuseeland [8]	< 0,10	< 10 Grad	7	5	12	**Sehbehinderung oder hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung**
Australien [8]	< 0,10	< 10 Grad	4	4	8	
Kanada [9]	< 0,10	< 20 Grad	3	4	7	
USA [10]	< 0,10	< 20 Grad	2	1	3	
Polen [11]	< 0,10	< 30 Grad	1	1	2	
Summe			**17**	**15**	**32**	
Großbritannien [12]	< 0,05	< 10 Grad	1	1	2	**Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung**
Niederlande [13]	< 0,05	< 10 Grad	2	0	2	
Ungarn [14, 15]	< 0,05	< 10 Grad	1	1	2	
Russland [16]	< 0,04	< 10 Grad	1	1	2	
Bulgarien [17, 18]	< 0,05	< 20 Grad	0	1	1	
Belgien [19]	< 0,05	< 10 Grad	0	1	1	
Kolumbien [20]	< 0,05	< 10 Grad	1	0	1	
Indien [21]	< 0,05	< 10 Grad	0	1	1	
Rumänien [22]	< 0,04	< 10 Grad	1	0	1	
Taiwan [23]	< 0,03	-	0	1	1	
Summe			**7**	**7**	**14**	
Lettland [24]	< 0,05	< 5 Grad	0	2	2	**Erblindung**
Deutschland [25]	< 0,02	< 5 Grad	0	1	1	
Summe			**0**	**3**	**3**	

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

4.3.2.3.3.1.4 Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien

Nachfolgend werden die Tragenden Gründe des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 [26] adressiert. Anschließend werden die Ereignisse in der Studie TECOS eingeordnet.

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch den pU] [26]:

„Die Entscheidungsgründe und Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung werden für beide Behandlungsarme [der Studie TECOS] im Dossier nicht aufgeführt, weshalb

auch die Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Sitagliptin zeigt, nicht abschließend bewertet werden kann. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten, ob einerseits ein Teil der eingeschlossenen Patienten gemäß den deutschen Leitlinien keine antidiabetische (gemessen am HbA1c-Wert) Therapieintensivierung benötigt hätte und andererseits ein Teil der Patienten eine weitere Eskalation der antidiabetischen Therapie nach NVL erhielt und inwiefern dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt."

- Differenziertere Daten zu Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien aus TECOS liegen dem pU leider nicht vor; auch dieser Endpunkt wurde rein binär (ja/nein) erfasst. Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien waren nur dann als unerwünschtes Ereignis zu kodieren, wenn die Therapie als Folge dieses Ereignisses beendet wurde. Dies war insgesamt selten (ein versus ein Ereignis unter Sitagliptin versus Placebo).

- Was die Entscheidungsgründe und die Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung betrifft, behandelten die Prüfärzte nach den jeweils gültigen nationalen bzw. regionalen Empfehlungen. Dies schloss die Empfehlung ein, die Therapieziele zu individualisieren und bei bestimmten Patienten auch Werte oberhalb des Zielwertebereichs anzustreben, z. B. im Alter oder bei Wahrnehmungsstörungen für Symptome einer Hypoglykämie.

- Entscheidungsgründe für oder gegen eine antidiabetische Therapieintensivierung im Einzelfall wurden nicht erhoben.

- Da keine Einzelfallbegründung des Arztes für oder gegen eine antidiabetische Therapieintensivierung vorliegt, lässt sich auch nicht beurteilen, welche Patienten gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zum T2DM eine antidiabetische Therapieintensivierung benötigt hatten und erhielten; benötigt hätten, aber nicht erhielten; nicht benötigt hatten und nicht erhielten bzw. nicht benötigt hätten, aber erhielten.

- Selbst wenn insgesamt ca. zwei Drittel der Patienten zu Studienbeginn mit Ihrem HbA1c-Wert innerhalb des NVL-„Zielkorridors" von 6,5 % - 7,5 % lagen, sagt dies nichts darüber aus, welcher individuelle Therapieintensivierungsbedarf bei welchem Patienten zu welchem Zeitpunkt bestand, operationalisiert als Differenz zwischen dem jeweils aktuellen HbA1c-Wert des Patienten über die Zeit und den „individuell vereinbarten Therapiezielen" über die Zeit.

- Da keine „individuell vereinbarten Therapieziele" dokumentiert wurden, lässt sich im Nachhinein nicht beurteilen, welcher Anteil der Patienten gemäß NVL eskaliert wurde, und ob dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.

Dazu die Definitionen aus der NVL (Hervorhebung durch die NVL):

„Zielwerte“ bzw. **„Zielkorridore“** informieren Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor. Sie werden nicht nur durch den Diabetes definiert, sondern hängen auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren ab. Dies erklärt das Bestehen unterschiedlicher Zielwerte je nach Krankheitskonstellation bzw. die Angabe von medizinisch begründeten Zielkorridoren unter Berücksichtigung der diabetesbezogenen Gesamtsituation eines Patienten (Folgeerkrankungen des Diabetes, Krankheitsentwicklung, Alter etc.).

Davon zu unterscheiden ist das mit einem Patienten vereinbarte **„individuell vereinbarte Therapieziel“**, das im – aber auch oberhalb oder unterhalb – des medizinisch definierten Zielkorridors liegen kann. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen (weiteren Erkrankungen, Komplikationen der Behandlung etc.) als auch aus individuellen Gründen des Patienten (Präferenzen, persönliche Werte etc.) vom Zielkorridor abweichen. Es kann zudem in verschiedenen Lebenssituationen von Patient und Arzt neu vereinbart werden, also sich verändern“.

In der vorliegenden Leitlinie werden Zielkorridore angegeben, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert nach heutigem medizinischen Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte.

Unberührt davon bleibt es übergeordnetes Ziel der Leitlinie, **primär gemeinsam mit dem Patienten** ein individuell vereinbartes Therapieziel **zu finden**“.

Tabelle 4-175: Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TECOS	In TECOS wurde die Hospitalisierung aufgrund Hyperglykämien als präspezifizierte Folgekomplikation des Diabetes mittels Erhebungsbogen (ja/nein; Datum der Hospitalisierung) erfasst.
TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin	

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

Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – weitere Untersuchungen

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

ITT: Intention to Treat; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie TECOS wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien wegen der Erhebungsmethodik – insbesondere wegen der fehlenden Adjudizierung der Ereignisse (siehe dazu Erläuterungen zu Beginn des Dossierabschnitts – als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – weitere Untersuchungen

	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo	
Studie: TECOS	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien	7314	74 (1,0)	7319	100 (1,4)	0,74 [0,55; 1,00]	0,049

a: Analysepopulation: Intention to Treat
b: Angabe des Peto Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle
c: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Bei einer Gesamtzahl von 74 Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien unter Sitagliptin-Patienten versus 100 Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien unter Placebo-Patienten ergibt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin (RR = 0,74; 95 %-KI: [0,55; 1,00]; p = 0,049) (Tabelle 4-177).

Nach Woche 16, d. h. nach Ende der Therapieeskalierungskarenzphase, wurden 66 versus 92 von noch 7.262 versus 7.271 Patienten wegen Hyperglykämien hospitalisiert (RR = 0,72; 95 %-KI: [0,52; 0,98], p = 0,038). Die Therapieeskalierungskarenzphase sollte erlauben zu

beurteilen, ob eine weitere Eskalation (über die Hinzugabe von Sitagliptin hinaus) erforderlich war.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.2.1 Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo		
Schwere Hypoglykämien	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]	p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Alter							
< 75 Jahre	6204	128 (2,1)	6143	110 (1,8)	1,15 [0,90; 1,48]	0,291	0,612
≥ 75 Jahre	970	29 (3,0)	1034	31 (3,0)	1,00 [0,61; 1,64]	> 0,999	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	5198	102 (2,0)	5176	91 (1,8)	1,12 [0,84; 1,48]	0,530	0,957
Weiblich	2134	58 (2,7)	2163	52 (2,4)	1,13 [0,78; 1,64]	0,543	(0,00 %)
Region							
Westeuropa	1051	17 (1,6)	1025	26 (2,5)	0,64 [0,35; 1,17]	0,147	0,049
Rest der Welt	6281	143 (2,3)	6314	117 (1,9)	1,23 [0,96; 1,56]	0,098	(74,29 %)

a: Analysepopulation: Intention to Treat

b: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird

c: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien lassen sich potenzielle Effektmodifikationen in der Subgruppe Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0.049 ergibt sich für die Patienten in West Europa eine Reduktion des Relativen Risikos unter Sitagliptin (RR: 0,64; 95 %-KI: [0,35; 1,17]; p = 0,147), für Patienten in Rest der Welt eine Erhöhung (RR: 1,23; 95 %-KI: [0,96; 1,56]; p = 0,098). Für beide Subgruppen ist der Unterschied in den Behandlungsgruppen nicht signifikant.

4.3.2.3.3.2.2 Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diabetische Retinopathien – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo		
Retinopathie	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]	p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
Alter							
< 75 Jahre	6190	178 (2,9)	6126	136 (2,2)	1,30 [1,04; 1,61]	0,021	0,775
≥ 75 Jahre	966	24 (2,5)	1031	18 (1,7)	1,42 [0,78; 2,61]	0,263	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	5185	149 (2,9)	5162	106 (2,1)	1,40 [1,09; 1,79]	0,007	0,274
Weiblich	2129	56 (2,6)	2156	52 (2,4)	1,09 [0,75; 1,58]	0,712	(16,51 %)
Region							
Westeuropa	1049	28 (2,7)	1023	26 (2,5)	1,05 [0,62; 1,78]	0,881	0,393
Rest der Welt	6265	177 (2,8)	6295	132 (2,1)	1,35 [1,08; 1,68]	0,008	(0,00 %)

a: Analysepopulation: Intention to Treat
b: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.
c: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Für den Endpunkt Diabetische Retinopathien lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen in den Subgruppen Alter, Geschlecht und Region beobachten.

Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Für die Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin (zVT) bzw. für die Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin wird von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl der beobachteten Ereignisse abgesehen. Für die Studien in der systematischen Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin wurden keine Subgruppenanalysen berichtet.

4.3.2.3.3.2.3 Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diabetesbedingte Erblindung – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo		
Erblindung		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b]		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
	N[a]	n (%)	N[a]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[c]	
Alter							
< 75 Jahre	6190	19 (0,3)	6126	22 (0,4)	0,85 [0,46; 1,58]	0,640	0,349
≥ 75 Jahre	966	5 (0,5)	1031	3 (0,3)	1,76 [0,44; 7,08]	0,531	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	5185	16 (0,3)	5162	17 (0,3)	0,94 [0,47; 1,86]	0,903	0,898
Weiblich	2129	8 (0,4)	2157	8 (0,4)	1,01 [0,38; 2,70]	> 0,999	(0,00 %)
Region							
Westeuropa	1049	3 (0,3)	1023	3 (0,3)	0,98 [0,20; 4,84]	> 0,999	0,985
Rest der Welt	6265	21 (0,3)	6296	22 (0,3)	0,96 [0,53; 1,75]	0,929	(0,00 %)

a: Analysepopulation: Intention to Treat
b: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird.
c: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall; ; N: Anzahl der Patienten; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin

Für den Endpunkt Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen in den Subgruppen Alter, Geschlecht und Region beobachten.

4.3.2.3.3.2.4 Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo		
Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b]		p-Wert für Interaktions-Test (I^2)
	N[a]	n (%)	N[a]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[c]	
Alter							
< 75 Jahre	6190	54 (0,9)	6126	81 (1,3)	0,66 [0,47; 0,93]	0,017	0,066
≥ 75 Jahre	966	15 (1,6)	1031	11 (1,1)	1,46 [0,67; 3,16]	0,515	(70,42 %)
Geschlecht							
Männlich	5185	49 (0,9)	5162	59 (1,1)	0,83 [0,57; 1,21]	0,524	0,361
Weiblich	2129	25 (1,2)	2157	41 (1,9)	0,62 [0,38; 1,01]	0,054	(0,00 %)
Region							
Westeuropa	1049	6 (0,6)	1023	9 (0,9)	0,65 [0,24; 1,80]	0,531	0,796
Rest der Welt	6265	68 (1,1)	6296	91 (1,4)	0,75 [0,55; 1,03]	0,072	(0,00 %)

Studie: TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo		
Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b]		p-Wert für Interaktions-
	N[a]	n (%)	N[a]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[c]	Test (I^2)
a: Analysepopulation: Intention to Treat b: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird. c: CSZ-Methode KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin							

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien – nach Ausgangs-HbA1c-Wert – weitere Untersuchungen

Studie: TECOS	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo		
Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien		Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis	Relatives Risiko/ Peto Odds Ratio[b]		p-Wert für Interaktions-
	N[a]	n (%)	N[a]	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert[c]	Test (I^2)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn (%)							
≤ Median (≤ 7,2 %)	3803	26 (0,7)	3874	33 (0,9)	0,80 [0,48; 1,34]	0,528	0,676
> Median (> 7,2 %)	3511	48 (1,4)	3445	67 (1,9)	0,70 [0,48; 1,01]	0,059	(0,00 %)
a: Analysepopulation: Intention to Treat b: Peto Odds Ratio anstelle des relativen Risikos, wenn die Inzidenz ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle ist. Man beachte, dass innerhalb der Subgruppenkategorien eine konsistente Darstellung verwendet wird; das bedeutet, dass für alle Kategorien in der jeweiligen Subgruppe entweder das relative Risiko oder Peto Odds Ratio verwendet wird. c: CSZ-Methode HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; TECOS: Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin							

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien lassen sich keine potenziellen Effektmodifikationen in den Subgruppen Alter, Geschlecht und Region beobachten.

Da keine „individuell vereinbarten Therapieziele“ dokumentiert wurden, lässt sich im Nachhinein nicht beurteilen, welcher Anteil der Patienten gemäß NVL eskaliert wurde, und ob dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt. Im Beratungsgespräch vom 11. Januar 2018 wurden keine spezifischen Analysen genannt, welche in Anbetracht der vorgenannten Situation durchzuführen seien bzw. durchgeführt werden könnten.

MSD stellt daher die Ergebnisse zum Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien“ für Patienten über bzw. unter dem medianen, für den Einschluss in die Studie qualifizierenden HbA1c-Wert (7,2 %) dar. Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien werden auch bei einem qualifizierenden HbA1c-Wert unterhalb des Medians (7,2 %) der TECOS-Verteilung beobachtet (Tabelle 4-182). Dies widerlegt, dass Patienten in der Studie TECOS – insbesondere jene mit niedrigerem Ausgangs-HbA1c – keiner blutzuckersenkenden Therapie bedurft hätten.

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.

Im vorliegenden Dossierabschnitt ist sämtliche verfügbare Evidenz dargestellt, um die drei Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ zu addressieren [26]. Von der Geschäftsstelle wurden im Beratungsgespräch keine expliziten Vorgaben für die Beantwortung der Befristungauflagen gemacht [1].

Nachfolgend werden zunächst alle verfügbaren Daten aus der Studie TECOS zu den drei Befristungsauflagen vorgelegt. Da laut Beratung zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien auch Daten über die Studie TECOS hinaus diskutiert werden sollen, werden die Ergebnisse der folgenden weiteren Untersuchungen dargestellt:

- Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin
- Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin
- Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

Hypoglykämien

Nachfolgend werden die Tragenden Gründe des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 [26] adressiert. Anschließend werden die Ereignisse in der Studie TECOS eingeordnet. Abschließend wird der Zusatznutzen von Sitagliptin + Metformin in den Studien P024, P803 und HARMONY 3 gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin in Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien dargestellt.

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch den pU]:

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte symptomatische, durch Blutzuckermessung bestätigte (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien umfassen.“

- Die Studie TECOS war als kardiovaskuläre Langzeitstudie nicht darauf ausgelegt, solche Ereignisse zu erfassen, da das Hypoglykämierisiko auf Placeboniveau von Sitagliptin in Kombination mit Metformin zum Zeitpunkt der Planung der Studie TECOS bereits durch die EMA bestätigt war (Fachinformation JANUVIA® 2007).

- Erfasst wurden daher nur hypoglykämische Ereignisse, welche Fremdhilfe irgendeiner Art bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht. Dieser Endpunkt wird allerdings in der Nutzenbewertung nach AMNOG als nicht geeignet erachtet: *„Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden“*. Somit sind Auswertungen der Hypoglykämien der Studie TECOS in einer nach AMNOG-Beschlusspraxis validen Operationalisierung nicht möglich.

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte schwere Hypoglykämien (z. B. Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränkt (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten) umfassen.“

- Erfasst wurden in der Studie TECOS nur hypoglykämische Ereignisse, welche einer Fremdhilfe irgendeiner Art bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht. Diese Erfassung war rein binär (ja/nein).

- Ob diese Ereignisse einer medizinischen Fremdhilfe (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) bedurften, lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten, wurde nicht erfasst.

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte schwerwiegende Hypoglykämien umfassen.“

- Die in der TECOS Studie erfassten Hypoglykämien waren nur dann als unerwünschtes Ereignis zu berichten, wenn die Therapie als Folge dieses Ereignisses beendet wurde, das Ereignis also zu einem Therapieabbruch führte. Dies war insgesamt selten (vier versus fünf Ereignisse unter Sitagliptin versus Placebo). Keines dieser unerwünschten Ereignisse mit Therapieabbruch war schwerwiegend.

Hypoglykämien in der Studie TECOS

- Erfasst wurden nur Hypoglykämien mit Fremdhilfe irgendeiner Art, unabhängig davon, ob die Fremdhilfe tatsächlich erfolgte oder nicht. Dieser Endpunkt wird allerdings in der Nutzenbewertung nach AMNOG als nicht geeignet erachtet: *„Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden“.*

- Somit sind Auswertungen der Hypoglykämien der Studie TECOS in einer nach AMNOG-Beschlusspraxis validen Operationalisierung nicht möglich. Hinzukommt, dass bei Patienten mit T2DM Hypoglykämien im Wesentlichen nur dort zu erwarten sind, wo Wirkstoffe mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko (im Wesentlichen die gewählte zVT Sulfonylharnstoff bzw. Insulin) eingesetzt werden. Aufgrund der Randomisierung waren allerdings Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin in der Studie TECOS initial in beiden Armen gleichverteilt. Eine Therapieeskalation mit Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin erfolgte in beiden Armen. Insgesamt allerdings blieben im Laufe der Studie die Gruppenunterschiede in den Patientenanteile, welche Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin einnahmen, gering. Insofern waren auch die Hypoglykämien in der Studie TECOS in beiden Armen weitestgehend gleichverteilt und traten fast ausnahmslos bei Patienten auf, welche Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin bei Einschluss in die Studie hatten oder im Laufe der Studie erhielten. In der Region Westeuropa ($p = 0,046$ für Interaktion versus Nicht-Westeuropa) waren sogar alle Hypoglykämien im Sitagliptin-Arm mit der Anwendung von Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin assoziiert.

- Eine wie in der Fachinformation von Sitagliptin empfohlene Dosisverringerung von Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin zur Verringerung des Hypoglykämierisikos konnte in der Studie TECOS nicht durchgeführt werden, da auf Grund des doppelblinden Studiendesigns weder Prüfärzte noch Patienten wussten, ob Sitagliptin oder Placebo gegeben wurde. Arzneimittel, für welche nach Fachinformation bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (Sulfonylharnstoffe, Insulin), sind in geringerer Dosis anzuwenden, wenn mit Sitagliptin kombiniert: „*In klinischen Studien zu Januvia als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d. h. Metformin und/oder ein PPARγ-Agonist), war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Plazebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken“* (Fachinformation JANUVIA/XELEVIA).

- Die Unterschiede im HbA1c-Verlauf waren in den TECOS-Studienarmen mit im Mittel 0,29 %; 95 %-KI: [-0,32; -0,27]; $p < 0,001$) zu groß, als dass Hypoglykämien - bemessen an bisherigen Nutzenbewertungen - interpretierbar wären.

- Zusammenfassend ist die Studie TECOS nicht geeignet, die im Dossierabschnitt 4.3.1 dargestellte Evidenz aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 zu Hypoglykämien in der Therapiesituation Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff, jeweils zusätzlich zu Metformin, zu bestätigen oder zu widerlegen.

Retinopathien

Nachfolgend wird auf die Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 [26] eingegangen. Im Anschluss daran wird belegt, dass die Daten zu Retinopathien in der Studie TECOS weder in der 3-Jahresstudie HARMONY 3 gegenüber der gewählten zVT Metformin + Sulfonylharnstoff noch in irgendwelchen anderen, von MSD durchgeführten Studien, noch in nicht-interventionellen Studien bestätigt werden können. Anmerkung: Obwohl im Rahmen dieses Verfahrens als Retinopathie bezeichnet, handelt es sich in der Studie TECOS um Diabetische Retinopathien.

Anschließend werden die landesspezifischen Ergebnisse aus der Studie TECOS zum Endpunkt „Erblindung“ vor dem Hintergrund der Legaldefinitionen von „Sehbehinderung“, „Hochgradiger Sehbehinderung“ oder „Erblindung“ in Deutschland aufbereitet und interpretiert. Diese Daten belegen einen fehlenden Zusammenhang zwischen Sitagliptin und patientenrelevanten Veränderungen des Sehvermögens in der Studie TECOS.

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch den pU]:

„Die dargestellten Ergebnisse zu Retinopathien [in der Studie TECOS], die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Sitagliptin zeigen, lassen sich hinsichtlich der Schwere und Ausprägung nicht valide beurteilen, da die Auswertungen auf den Angaben des elektronischen Patientenfragebogens basieren und keine Vorgaben einer Operationalisierung enthalten. Die Patientenrelevanz kann daher nicht abschließend beurteilt werden.“

- Die TECOS-Prüfärzte sollten im Erhebungsbogen eine diabetesbedingte Retinopathie (ja/nein) angeben, wenn es zu bestimmten diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. zu bestimmten Eingriffen gekommen war (Photokoagulation oder sonstige Laserbehandlung der Netzhaut, Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut, Steroid- bzw. Avastin-Injektionen bzw. diabetesbedingte Enukleation des Auges):

  „Select Yes, if the patient has had or has new or worsening retinal changes due to diabetes, such as microaneurysms, exudates, and/or hemorrhages. Select Yes, if the patient has required interventions such as photocoagulation or other laser therapy, scleral buckling or other retinal fixation procedure, steroid/Avastin injection, or enucleation due to diabetic eye disease.” (Quelle: Anweisung zum Ausfüllen des elektronischen Erhebungsbogens).

  (Anmerkung: Obwohl im Rahmen dieses Verfahrens als “Retinopathie” bezeichnet, handelt es sich in der Studie TECOS somit um diabetesbedingte Retinopathien).

- Die Erhebung erfolgte über den behandelnden Hausarzt. Eine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee erfolgte nicht. Insofern ist unklar, ob es diese

diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. Eingriffe am Auge in dieser Form tatsächlich gab.

- Um welche diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. um welche Eingriffe am Auge es sich im Einzelfall konkret handelte, wurde nicht erfasst.

- Einige Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts sind im Hinblick auf eine diabetesbedingte Retinopathie hochgradig unspezifisch, z. B. das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut". Dabei handelt es sich um chirurgische Eingriffe zur Behandlung einer Netzhautablösung. Welchen Anteil das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut" am Endpunkt „Retinopathien" hatten, wurde nicht erfasst.

- In der Studie TECOS gingen Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) in den Endpunkt „Retinopathien" ein. Welchen Anteil diese Netzhautveränderungen am Endpunkt „Retinopathien" in der Studie TECOS hatten, wurde nicht erfasst.

- Augenärztliche Untersuchungen waren nicht Teil des TECOS-Studienprotokolls. Netzhautbefunde bei Randomisierung liegen nicht vor. Insofern ist unklar, wie viele der im Laufe der Studie TECOS festgestellten diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) in Wirklichkeit Befunde waren, welche bereits vor Einschluss in die Studie TECOS vorbestanden.

- Inwieweit mit den diabetesbedingten Netzhautbefunden (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) Beeinträchtigungen der Sehkraft bzw. Sehschärfe verbunden waren, wurde nicht erfasst. Insofern ist unklar, ob diese diabetesbedingten Netzhautbefunde von den Patienten bemerkt worden waren, oder asymptomatisch blieben.

- Umgekehrt waren patientenrelevante Beschwerden wie Beeinträchtigungen der Sehkraft bzw. der Sehschärfe nicht Teil der Anweisung zum Ausfüllen des TECOS-Erhebungsbogens zu diabetesbedingten Retinopathien.

Retinopathien in der Studie TECOS

Die Daten zu diabetischen Retinopathien in der Studie TECOS sind somit mit großen Unsicherheiten behaftet. Einige Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts sind im Hinblick auf eine diabetesbedingte Retinopathie hochgradig unspezifisch, z. B. das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut". Welchen Anteil diese Eingriffe am Endpunkt „Retinopathien" hatten, wurde nicht erfasst. Insbesondere ist bezüglich der diabetesbedingten Netzhautbefunde (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) unklar, ob sie in dieser Form überhaupt bestanden, welchen

Anteil sie am zusammengesetzten Endpunkt „Retinopathie“ hatten, ob sie schon vor Einschluss in die Studie TECOS bestanden bzw. ob sie vom Patienten überhaupt bemerkt worden waren.

In der UKPDS 33-Studie waren die Netzhautbefunde sogar adjudiziert, und dennoch wurde der Endpunkt „Retinopathie“ von den Autoren der Studie als „subklinischer“ Surrogat-Endpunkt eingestuft.

Folgende Angaben sind dennoch möglich: In keinem Fall wurde die Therapie in der Studie TECOS wegen einer diabetesbedingten Retinopathie beendet. Diabetesbedingte Retinopathie als Krankenhausentlassungsdiagnose war insgesamt selten (drei versus sieben Patienten unter Sitagliptin versus Placebo).

Weitere Evidenzquellen für den Endpunkt Retinopathien

Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

Die Meta-Analyse der Studien P024 (zwei Jahre), P803 (30 Wochen) und HARMONY 3 (drei Jahre) zeigt für den Endpunkt diabetische Retinopathie einen numerischen Vorteil für Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin in Bezug auf Retinopathien (8 versus 15 Ereignisse; Peto Odds Ratio = 0,54; 95 %-KI: [0,24; 1,24]; p = 0,15; RR = 0,57; 95 %-KI: [0,25; 1,28]; p = 0,17).

Die Studie HARMONY 3 ist die einzige der drei Studien, in der Diabetische Retinopathien als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse vorab definiert war. Daher sind detailliertere Informationen zum Endpunkt Diabetische Retinopathie im Erhebungsbogen dokumentiert worden. MSD konnte nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK-Studie HARMONY 3 erwirken. Im vorliegenden Dossier werden erstmals patientenindividuelle Auswertungen dieser detaillierten Informationen vorgelegt (siehe Dossierabschnitt 4.3.1). In der Studie HARMONY 3 erhielten die Patienten im Mittel 2,4 Jahre Prüfsubstanz, in der Studie TECOS im Mittel 2,6 Jahre. Es zeigte sich in der Studie HARMONY 3 für Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin über drei Jahre sogar ein numerischer Vorteil in Bezug auf Retinopathien (7 versus 14 Ereignisse; RR = 0,51; 95 %-KI: [0,21; 1,24]; p = 0,134).

Da das 95 %-Konfidenzintervall einen Effekt von 1,30 ausschloss, kann mit mehr als 95 %-iger Sicherheit ausgeschlossen werden, dass in der zu bewertenden Therapiesituation Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff, wenn Metformin nicht ausreicht, ein relatives Risiko in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers der Studie TECOS des Beschlusses (1,30) vorliegen könnte (Test auf Nicht-Unterlegenheit bezüglich des Schwellenwertes 1,30: p = 0,020).

Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) der 39 RCTs mit Sitagliptin

Für den Endpunkt Diabetische Retinopathie bestehen keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen diabetischer Retinopathie und einer Therapie mit Sitagliptin

100 mg basierend auf der aktualisierten Meta-Analyse individueller Patientendaten aus nunmehr 39 doppelblinden, randomisierten, placebo- oder aktivkontrollierten klinischen Studien (39 Studien, Relative Inzidenzrate 1,01, 95 %-KI [0,56; 1,85]). Die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis war zwischen beiden Behandlungsarmen (Sitagliptin versus Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention) ausbalanciert. Drei der 39 Studien entstammen dem Entwicklungsprogramm von Ertugliflozin. Zugrunde gelegt wurden die bereits 2013 publizierten Methoden einer Metaanalyse individueller Patientendaten von damals 25 Studien (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Ergänzend wurden mittels bibliografischer Literaturrecherche und systematischer Suche in den Studienregistern zwei weitere Studien identifiziert.

In der vierarmigen Studie HARMONY 3 wurde der Endpunkt Diabetische Retinopathien als Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse detailliert erfasst. In der Studie HARMONY 3 erhielten die Patienten im Mittel 2,4 Jahre Prüfsubstanz, in der Studie TECOS im Mittel 2,6 Jahre. Eine diabetische Retinopathie trat bei 7 aus 302 Patienten (2,3 %) der Patienten im Sitagliptin-Arm, bei 14 aus 302 Patienten (4,6 %) im Albiglutid-Arm, bei 14 aus 307 Patienten (4,6 %) im Glimepirid-Arm und bei 2 aus 101 Patienten (2,0 %) im Placebo-Arm auf. Insgesamt hatten also 7 aus 320 Patienten (2,31 %) im Sitagliptin-Arm und 30 aus 710 Patienten (4,23 %) Patienten unter Placebo- oder aktiver Vergleichsintervention eine Diabetische Retinopathie (RR = 0,55; 95 %-KI: [0,24; 1,24]). Mit Ausnahme jeweils eines Ereignisses in der Albiglutid- und Glimepirid-Gruppe waren alle Ereignisse von milder oder moderater Ausprägung. Keines der Ereignisse einer diabetischen Retinopathie wurde als schwerwiegend eingestuft und keines der Ereignisse führte zum Therapieabbruch. Ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem Auftreten der diabetischen Retinopathie wurde von den Prüfärzten nicht festgestellt.

Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

Im Beratungsgespräch am 11. Januar 2018 wurde angeregt, auch Versorgungsdaten heranzuziehen.

Eine systematische Suche erbrachte vier Studien zum Endpunkt Diabetische Retinopathien (jüngste zuerst):

- Eine Datenbankstudie der School of Public Health in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Fakultät der University of North Carolina in den USA fand keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Sitagliptin und Retinopathien (Wang et al., 2018).

- Eine Datenbankstudie der Medizinischen Fakultät der Universität von Seoul fand keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Sitagliptin und Retinopathien (Kim et al., 2018).

- Eine weitere Datenbankstudie der Medizinischen Fakultät der Universität von Seoul folgerte, dass Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem DPP-4-Hemmer einnehmen, im Vergleich zu Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff einnehmen, ein reduziertes Risiko für eine diabetische Retinopathie aufweisen (Yang et al., 2017, Abstract).

- Eine retrospektive Kohortenstudie des Universitätsklinikums für Augenheilkunde der Südkoreanischen Ajou Universität fand einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von DPP-4-Hemmern (50 % Sitagliptin) und einem protektiven Effekt bezüglich der Progression einer diabetischen Retinopathie (Chung et al., 2016).

Zusammenfassend sehen alle bisher publizierten nicht-interventionellen Studien zu diesem Thema keinen Zusammenhang, ein geringeres Risiko oder sogar einen protektiven Effekt von DPP-4-Hemmern/Sitagliptin im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika/ Sulfonylharnstoffen.

Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung

„Erblindungen“ wegen Diabetes (nach landesspezifischer Legaldefinition) wurden in der TECOS-Studie separat erfasst. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo (24 vs. 25 Patienten).

- Von den insgesamt n = 49 Fällen von „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der TECOS-Studie liegen nach deutschem Recht vor (Tabelle 4712):

    - n = 32 Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“

    - n = 14 Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“

- n = 3 Fälle von „Erblindung“.

- Dies geht darauf zurück, dass in den anderen betroffenen Ländern (Ausnahme Gesichtsfeldkriterium Lettland) geringere gesetzliche Anforderungen an eine Erblindung bestehen als in Deutschland (Tabelle 4712): In Deutschland gilt man mit einer Sehschärfe unter 0,02, die praktisch nur noch Hell-/Dunkelwahrnehmungen ermöglicht, oder wenn das Gesichtsfeld weniger als 5 Grad beträgt, in Sinne des Gesetzes als blind. Liegt die Sehschärfe auf dem besseren Auge zwischen 0,05 und 0,02, spricht man von einer hochgradigen Sehbehinderung. Wer trotz Brillen- oder Kontaktlinsen-Korrektion auf dem besseren Auge höchstens 0,30, aber mehr als 0,05 erreicht, gilt in Deutschland als „sehbehindert“. In anderen Ländern gilt bereits als blind, wenn die Sehschärfe auf <0,10 gesunken bzw. das Gesichtsfeld auf < 30 Grad eingeschränkt ist.

- Der Endpunkt „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der TECOS-Studie inkludiert somit aus deutscher Sicht überwiegend Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“.

- Im Unterschied zum Endpunkt „Retinopathien“ erfüllen diese Endpunkte alle AMNOG-Anforderungen an einen patientenrelevanten Endpunkt.

Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien

Nachfolgend wird auf die Tragenden Gründe des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 eingegangen. Anschließend werden neue Ergebnisse aus der Studie TECOS zum Vorteil von Sitagliptin bei diesem Endpunkt vorgestellt. Abschließend wird erörtert, warum diese Vorteile für Sitagliptin bei diesem Endpunkt nur in einem Design wie dem der Studie TECOS zutage treten können.

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch den pU] [26]:

„Die Entscheidungsgründe und Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung werden für beide Behandlungsarme [der Studie TECOS] im Dossier nicht aufgeführt, weshalb auch die Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Sitagliptin zeigt, nicht abschließend bewertet werden kann. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten, ob einerseits ein Teil der eingeschlossenen Patienten gemäß den deutschen Leitlinien keine antidiabetische (gemessen am HbA1c-Wert) Therapieintensivierung benötigt hätte und andererseits ein Teil der Patienten eine weitere Eskalation der antidiabetischen Therapie nach NVL erhielt und inwiefern dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.“

- Differenziertere Daten zu Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien aus TECOS liegen dem pU leider nicht vor; auch dieser Endpunkt wurde rein binär (ja/nein) erfasst. Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien waren nur dann als unerwünschtes Ereignis zu kodieren, wenn die Therapie als Folge dieses Ereignisses beendet wurde. Dies war insgesamt selten (ein versus ein Ereignis unter Sitagliptin versus Placebo).

- Was die Entscheidungsgründe und die Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung betrifft, behandelten die Prüfärzte nach den jeweils gültigen nationalen bzw. regionalen Empfehlungen. Dies schloss die Empfehlung ein, die Therapieziele zu individualisieren und bei bestimmten Patienten auch Werte oberhalb des Zielwertebereichs anzustreben, z. B. im Alter oder bei Wahrnehmungsstörungen für Symptome einer Hypoglykämie.

- Entscheidungsgründe für oder gegen eine antidiabetische Therapieintensivierung im Einzelfall wurden nicht erhoben.

- Da keine Einzelfallbegründung des Arztes für oder gegen eine antidiabetische Therapieintensivierung vorliegt, lässt sich auch nicht beurteilen, welche Patienten gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zum T2DM eine antidiabetische Therapieintensivierung benötigt hatten und erhielten; benötigt hätten, aber nicht erhielten; nicht benötigt hatten und nicht erhielten bzw. nicht benötigt hätten, aber erhielten.

- Selbst wenn insgesamt ca. zwei Drittel der Patienten zu Studienbeginn mit Ihrem HbA1c-Wert innerhalb des NVL-„Zielkorridors“ von 6,5 % - 7,5 % lagen, sagt dies nichts darüber aus, welcher individuelle Therapieintensivierungsbedarf bei welchem Patienten zu welchem Zeitpunkt bestand, operationalisiert als Differenz zwischen dem jeweils aktuellen HbA1c-Wert des Patienten über die Zeit und den „individuell vereinbarten Therapiezielen“ über die Zeit.

- Da keine „individuell vereinbarten Therapieziele“ dokumentiert wurden, lässt sich im Nachhinein nicht beurteilen, welcher Anteil der Patienten gemäß NVL eskaliert wurde, und ob dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.

Dazu die Definitionen aus der NVL (Hervorhebung durch die NVL):

„Zielwerte“ bzw. **„Zielkorridore“** informieren Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor. Sie werden nicht nur durch den Diabetes definiert, sondern hängen auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren ab. Dies erklärt das Bestehen unterschiedlicher Zielwerte je nach Krankheitskonstellation bzw. die Angabe von medizinisch begründeten Zielkorridoren unter Berücksichtigung der diabetesbezogenen Gesamtsituation eines Patienten (Folgeerkrankungen des Diabetes, Krankheitsentwicklung, Alter etc.).

Davon zu unterscheiden ist das mit einem Patienten vereinbarte **„individuell vereinbarte Therapieziel“**, das im – aber auch oberhalb oder unterhalb – des medizinisch definierten Zielkorridors liegen kann. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen (weiteren Erkrankungen, Komplikationen der Behandlung etc.) als auch aus individuellen Gründen des Patienten (Präferenzen, persönliche Werte etc.) vom Zielkorridor abweichen. Es kann zudem in verschiedenen Lebenssituationen von Patient und Arzt neu vereinbart werden, also sich verändern“.

In der vorliegenden Leitlinie werden Zielkorridore angegeben, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert nach heutigem medizinischen Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte.

Unberührt davon bleibt es übergeordnetes Ziel der Leitlinie, **primär gemeinsam mit dem Patienten** ein individuell vereinbartes Therapieziel **zu finden**".

Hospitalisierung aufgrund von Hyperglyämien in der Studie TECOS

Im Beratungsgespräch vom 11. Januar 2018 wurden keine spezifischen Analysen genannt, welche in Anbetracht der vorgenannten Situation durchzuführen seien bzw. durchgeführt werden könnten. MSD stellt daher die Ergebnisse zum Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien" für Patienten über bzw. unter dem medianen, für den Einschluss in die Studie qualifizierenden HbA1c-Wert (7,2 %) dar.

Es zeigt sich:

- Keine Effektmodifikation nach dem für den Einschluss in die Studie qualifizierenden HbA1c-Wert. Es liegt auch keine Effektmodifikationen nach Alter, Geschlecht oder Region vor. Insgesamt wurden 74 vs. 100 Patienten wegen Hyperglykämien hospitalisiert (RR = 0,74, 95 %-KI: [0,55; 0,99], p = 0,049). Nach Woche 16, d. h. nach Ende der Therapieeskalierungskarenzphase, wurden 66 vs. 92 von noch 7262 vs. 7271 Patienten wegen Hyperglykämien hospitalisiert (RR = 0,72, 95 %-KI: [0,52; 0,98], p = 0,038). Die Therapieeskalierungskarenzphase sollte erlauben zu beurteilen, ob eine weitere Eskalation (über die Hinzugabe von Sitagliptin hinaus) erforderlich war.

- Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien werden auch bei einem qualifizierenden HbA1c-Wert unterhalb des Medians (7,2 %) der TECOS-Verteilung beobachtet. Dies widerlegt, dass Patienten in der TECOS-Studie - insbesondere jene mit niedrigerem Ausgangs-HbA1c - keiner blutzuckersenkenden Therapie bedurft hätten.

- Hospitalisierungen sind ein patienten- und systemrelevanter Endpunkt. Insgesamt besteht im Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien" ein Vorteil für Sitagliptin.

Einige Eskalierungsoptionen waren in der TECOS-Studie ausgeschlossen (DPP-4-Hemmer bzw. GLP-1-Analoga). Von anderen Eskalierungsoptionen wurde in der TECOS-Studie abgeraten (Rosiglitazon). Die dann noch verbleibenden Eskalierungsoptionen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko (Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Glinide) - darunter die gewählte zVT Sulfonylharnstoff – wurden im Behandlungsalltag möglicherweise zurückhaltend eingesetzt.

Dieser indirekte Vorteil einer einfach und ohne Furcht vor Hypoglykämien anzuwendenden antidiabetischen Therapie mit Sitagliptin kann nur in einem Design vergleichbar zu dem der TECOS-Studie zutage treten. Denn die Studienärzte sollten die blutzuckersenkende Therapie so eskalieren, wie sie normalerweise im klinischen Alltag vorgehen würden. Die Daten spiegeln somit die Verordnungswirklichkeit wider.

In anderen Worten: In der Studie TECOS wurde kontrolliert gezeigt, dass im Versorgungsalltag mit den zur Verfügung stehenden, potentiell Hypoglykämien verursachenden Antidiabetika, auf Grund von eventuellen Ängsten und berechtigten Sorgen der Behandler und Patienten vor dieser Nebenwirkung, die Therapie nicht eskaliert wird. Dies ist aber möglich durch die Therapie mit Sitagliptin.

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.

Mit dem vorliegenden Dossier kommt MSD Sharp & Dohme GmbH der Aufforderung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach, ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Sitagliptin aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses nach § 35a SGB V für Sitagliptin einzureichen. Die Evidenz lässt sich unterteilen in randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zVT (Dossierabschnitt 4.3.1) und Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen (Dossierabschnitt 4.3.2.3).

Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zV

Ziel ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit von Sitagliptin in der Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin, welche vom G-BA neben einer Therapie mit Empagliflozin[16] in Kombination mit Metformin oder einer Therapie mit Liraglutid[16] in Kombination mit Metformin als zVT bestimmt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 B) [1]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 und der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 29. Januar 2018 sind vergleichende

[16] 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 kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016 ; 375 :311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt [1, 4].

Die Nutzenbewertung von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff + Metformin basiert auf den Ergebnissen von drei aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien der Evidenzstufe 1b (P024, P803, HARMONY 3). Insgesamt wurden in den drei bewertungsrelevanten Studien 2.837 erwachsene Patienten mit T2DM und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer Metformin-Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 104 Wochen, in der Studie P803 30 Wochen und in der Studie HARMONY 3 164 Wochen. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde als hoch eingestuft.

MSD konnte nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK-Studie HARMONY 3 über die Homepage https://www.clinicalstudydatarequest.com/ erwirken und neue Daten zu den Endpunkten „Symptomatische Hypoglykämien“, „Retinopathien“ und „Veränderungen der Sehschärfe“ für das vorliegende Dossier durchführen.

Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen

Im vorliegenden Dossier werden die drei Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ addressiert [26]. Von der Geschäftsstelle wurden im Beratungsgespräch keine expliziten Vorgaben für die Beantwortung der Befristungauflagen gemacht [1].

Es werden alle verfügbaren Daten aus der Studie TECOS zu den drei Befristungsauflagen vorgelegt. Gemäß dem 5. Kapitel, § 5 der VerfO des G-BA entspricht diese Studie der Evidenzstufe 1b. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt. Auf Ebene der Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der Erhebungsmethodik als hoch eingeschätzt.

Da laut Beratung zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien auch Daten über die Studie TECOS hinaus diskutiert werden sollen, werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.6 „Unerwünschte Ereignisse – RCT“ die Einzelstudienergebnisse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin und im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 „Diabetische Retinopathien – Weitere Untersuchungen“ folgende neue Daten und Analysen dargestellt:

- Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin (Evidenzstufe 1a)
- Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin (Evidenzstufe 1a)
- Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin (Evidenzstufe 2a)

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):

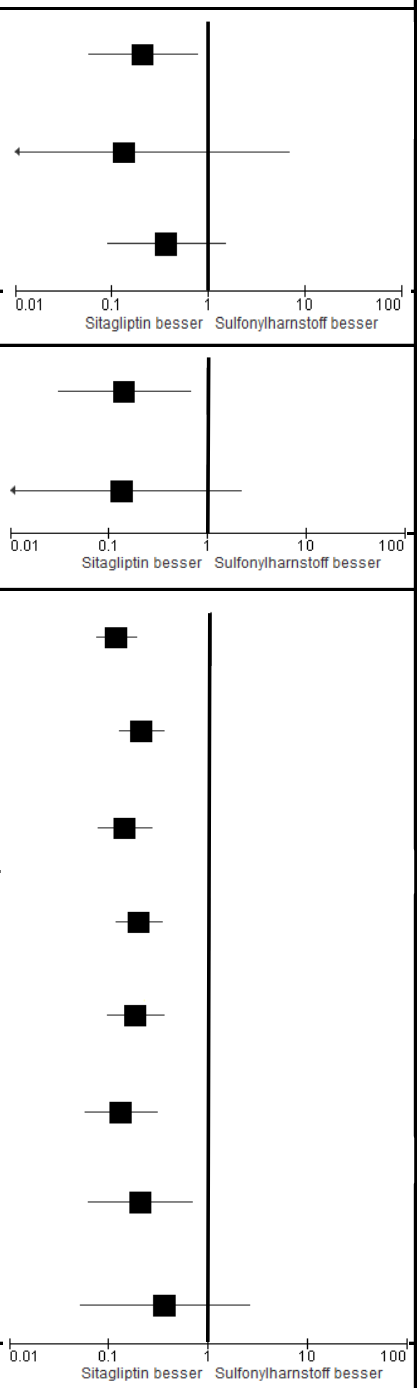
- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

Im Vergleich zur Zweiteinreichung wird die Gesamtaussage zur Feststellung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin weiter gestärkt. Zusammengefasst gibt es nur positive Effekte (Tabelle 4-183).

Tabelle 4-183: Ergebnisse von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Ereignisanteil** (Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff[a] + Metformin)
Mortalität	
Gesamtmortalität	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,21 [0,06; 0,77]; p = 0,019 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,2 % vs. 1,4 %
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,14 [0,00; 6,85]; p = 0,516 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 0,2 %
	HARMONY 3 (164 Wochen) Peto-OR = 0,37 [0,09; 1,49]; p = 0,212 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,7 % vs. 2,0 %
Morbidität	
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,13 [0,03; 0,66]; p = 0,014 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 1,0 %
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,14 [0,01; 2,17]; p = 0,212 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 0,4 %
Hypoglykämien	
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P024 (104 Wochen) RR = 0,11 [0,07; 0,17]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 3,1 % vs. 28,4 %
	P803 (30 Wochen) RR = 0,20 [0,12; 0,34]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 3,1 % vs. 15,4 %
	HARMONY 3 (164 Wochen) RR = 0,08 [0,03; 0,20]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 1,7 % vs. 19,9 %
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,18 [0,10; 0,32]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,9 % vs. 8,2 %
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,18 [0,09; 0,35]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,6 % vs. 6,4 %
	HARMONY 3 (164 Wochen) RR = 0,13 [0,06; 0,29]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 7,5 %
Schwere Hypoglykämien[b]	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,20 [0,06; 0,69]; p = 0,011 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,2 % vs. 1,5 %
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,37 [0,05; 2,62]; p = 0,530 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,2 % vs. 0,6 %



a: Glipizid (P024); Glimepirid (P803, HARMONY 3).
b: Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die medizinische Hilfe erfordern und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-184: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Gesamtmortalität) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (MACE nach FDA) **Beleg** für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien) Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen: schwere Hypoglykämien)	-
FDA: Food and Drug Administration; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	

Gesamtmortalität

In der Studie P024 traten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Todesfälle auf (ein versus acht Todesfälle; Peto Odds Ratio = 0,21; 95 %-KI: [0,06; 0,77]; p = 0,019). Die Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über den gesamten Zeitraum auf (Tag 45, 357, 410, 530, 554, 658, 709 und 777) und waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs.

In der Studie P803 wurde innerhalb von 30 Wochen unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin ein Todesfall auftrat. In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von drei Jahren insgesamt zwei Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und sechs Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin auf.

Die Punktschätzer aller drei Studien weisen in dieselbe Richtung.

In den Studien P803 und HARMONY 3 waren Männer und Frauen betroffen, in der Studie P024 nur Männer. Anders als in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 angemerkt ist eine Adjudizierung der Todesfälle durch ein unabhängiges Endpunktkomitee für die todesursachenübergreifende Gesamtsterblichkeit nicht erforderlich.

Die kumulative Meta-Analyse nach Publikationsjahr zeigt, dass die Evidenz in Bezug auf eine geringere Gesamtmortalität von Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin stetig gewachsen ist, absolut keine statistische Heterogenität

vorliegt, die Konfidenzintervalle immer enger werden, und die Irrtumswahrscheinlichkeit inzwischen auf p = 0,005 bzw. p = 0,008 gesunken ist Abbildung 4-12)

Abbildung 4-12.

Jahr	Studie	Patienten insgesamt	Fälle insgesamt	p-Wert[a]	Peto Odds Ratio/ Kumulative Peto Odds Ratio	I^2
2007	P024 (1-Jahresdaten)	1172	1 vs. 3	0,313		-
2010	P024 (2-Jahresdaten)	1172	1 vs. 8	0,019		-
2011	P024 / P803	2206	1 vs. 9	0,011		0%
2014	P024 / P803 / Harmony-3 (2-Jahresdaten)	2815	2 vs. 12	0,007		0%
2016	P024 / P803 / Harmony-3 (3-Jahresdaten)	2815	3 vs. 15	0,005		0%
					0,1 1 10	
Gesamteffekt: 0,27 [0,10; 0,66][b]						
Sensitivitätsanalyse ohne Todesfall unter Glipizid + Metformin 41 Tage nach Beendigung der Studie						
2007	P024 (1-Jahresdaten)	1172	1 vs. 3	0,313		-
2010	P024 (2-Jahresdaten)	1172	1 vs. 7	0,032		-
2011	P024 / P803	2206	1 vs. 8	0,019		0%
2014	P024 / P803 / Harmony-3 (2-Jahresdaten)	2815	2 vs. 11	0,012		0%
2016	P024 / P803 / Harmony-3 (3-Jahresdaten)	2815	3 vs. 14	0,008		0%
					0,1 1 10	
Gesamteffekt: 0,27 [0,10; 0,71][b]						
					Sitagliptin besser SU besser	

a: Peto-Methode
b: Fixed Effect model

Abbildung 4-12: Kumulative Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin nach Publikationsjahr.

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE nach FDA)

Alle Ereignisse in der Studie P024 und in der Studie P803 erfüllen die MACE-Kriterien großer kardiovaskulärer Langzeitstudien.

In der Studie P024 hatten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA (0 versus 6 Patienten; Peto Odds Ratio = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). Die insgesamt sechs Ereignisse unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über die gesamten zwei Jahre auf (Myokardinfarkte an den Tagen 22, 45, 161, 405 und 441, und plötzlicher Herztod an Tag 357). Zwei dieser sechs Ereignisse waren klinisch stille Infarkte mit permanenten EKG-Veränderungen, welche bei Patienten mit Diabetes aufgrund ihrer Grunderkrankung häufig und zum Teil besonders folgenreich sind, wenn aufgrund der verspäteten Diagnose irreversible ischämische Schäden am Herzen verbleiben. Reine Enzyminfarkte waren nicht dabei.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin zwei Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA hatten.

Die Punktschätzer beider Studien weisen in dieselbe Richtung.

Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

Symptomatische Hypoglykämien

Jede der drei Studien P024, P803 und HARMONY 3 kann nach Einschätzung des IQWiG sowie des G-BA für die Fragestellung Hypoglykämien herangezogen werden. In jeder der drei Studien hatten 80 % bis 90 % weniger Patienten symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl, bei Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen 10^{-32} und 10^{-5} pro Studie (Tabelle 4-185). Die Effekte bezüglich des Endpunkts symptomatische Hypoglykämien sind in allen drei Studien hoch gleichgerichtet (Beleg). Die Effekte sind so stark und die p-Werte so außergewöhnlich klein, dass sogar Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen aus den jeweiligen Einzelstudien abgeleitet werden können:

- Bereits die erste Studie P024 (n = 1.172 Patienten, zwei Jahre) lieferte für sich genommen einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien mit einem bestätigenden Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl). Die Effekte waren außergewöhnlich stark (RR = 0,11; 95 %-KI: [0,07; 0,17] bzw. RR = 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,32]) und die p-Werte außergewöhnlich klein ($p = 10^{-32}$ bzw. $p = 10^{-08}$). Anders als in den Tragenden Gründen angemerkt setzt die Fachinformation von JANUVIA/XELEVIA keine Vorbehandlung mit der maximal tolerierten Metformindosis voraus.

- Die zweite Studie P803 (n = 1034 Patienten, 30 Wochen) wurde von MSD explizit für den deutschen GKV-Versorgungskontext entwickelt und gegenüber dem in Deutschland am häufigsten eingesetzten Sulfonylharnstoff Glimepirid nach der in Deutschland gültigen Fachinformation durchgeführt (mittlere Glimepiriddosis 2,0 mg/Tag; nur acht Prozent der Patienten > 4 mg/Tag). Die Studie P803 bestätigte die Ergebnisse zu symptomatischen Hypoglykämien in der Studie P024.

- Die dritte, durch GSK durchgeführte Studie HARMONY 3 (n = 609 Patienten, drei Jahre) bestätigte einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien) ebenfalls. Dank Datenzugang konnten durch MSD die Patientenanteile für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl erstmals bestimmt und die Aussagen zum Zusatznutzen aus den Studien P024 und P803 entscheidend erhärtet werden.

Tabelle 4-185: Belege für die „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien mit einer bestätigenden Blutzuckermessung) bzw. die „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: schwere Hypoglykämien, welche medizinische Fremdhilfe erfordern) (neue Ergebnisse gelb unterlegt)

	Zulassungsstudie P024 (Glipizid)	**Versorgungsstudie P803 (Glimepirid)**	**GSK-Studie HARMONY 3 (Glimepirid)**
Blutzucker ≤ 70 mg/dl	0,11 [0,07; 0,17] $p=10^{-32}$	0,20 [0,12; 0,34] $p=10^{-11}$	0,08 [0,03; 0,20] $p=10^{-14}$
Blutzucker ≤ 50 mg/dl	0,18 [0,10; 0,32] $p=10^{-08}$	0,18 [0,09; 0,35] $p=10^{-06}$	0 vs. 23 Patienten 0,13 [0,06; 0,29] $p=10^{-05}$
Medizinische Fremdhilfe	0,20 [0,06; 0,69] p=0,011	0,37 [0,05; 2,62] p=0,530	nicht berichtet

Schwere Hypoglykämien

Sogar die „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: schwere Hypoglykämien, welche medizinische Fremdhilfe erfordern) wurde in der Studie P024 belegt. In der Studie P024 (n = 1172 Patienten, zwei Jahre) hatten unter Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erforderten oder als schwer eingestuft wurden (ein versus neun Patienten; Peto Odds Ratio = 0,20; 95 %-KI: [0,06; 0,69]; p = 0,011). Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich bei den neun Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin über die gesamten zwei Jahre (Tage 9+587+617, Tag 86, Tage 106+512, Tag 113, Tag 134, Tag 341, Tage 336+337+490, Tag 360, sowie Tag 706). Die Ereignisse waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs.

In der Studie P803 (n = 1034 Patienten, 30 Wochen) trat unter Sitagliptin + Metformin ein Ereignis auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin drei Patienten derartige Ereignisse hatten. Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich unter Sulfonylharnstoff + Metformin auch hier über die gesamten 30 Wochen, und auch hier entwickelten Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin multiple schwere Ereignisse (Tage 6+9, Tag 38, sowie Tage 139+162+189). Die Studie hatte allerdings nur eine Power von 9 %, den in der Studie P024 beobachteten Effekt (2-Jahresrisiko 1,54 %, reduziert um 80 %) zu bestätigen (30-Wochenrisiko 0,46 %, reduziert um 80 %).

In der Studie HARMONY 3 (n = 609 Patienten, drei Jahre) wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Die Studie hätte allerdings auch nur eine Power von 37 % gehabt, den in der Studie P024 beobachteten Effekt (2-Jahresrisiko 1,54 %, reduziert um 80 %) zu bestätigen (3-Jahresrisiko 2,31 %, reduziert um 80 %).

Insofern liegt auch für den Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ eine in sich konsistente Datenlage vor.

Insgesamt

Insgesamt leitet MSD für Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

Dabei geht auch ein, dass seit nunmehr nahezu 60 Jahren erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin bestehen (siehe Abschnitte 3.2.2. und 3.2.3 in Modul 3B). Relativ zu dieser unsicheren kardiovaskulären Datenlage für Sulfonylharnstoffe ist der Beleg der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin in der Studie TECOS ($p < 0.001$) ein patientenrelevanter Vorteil.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-186: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
In der Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Mit dem vorliegenden Dossier kommt MSD Sharp & Dohme GmbH der Aufforderung des G-BA nach, ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Sitagliptin aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses nach § 35a SGB V für Sitagliptin einzureichen. Die Evidenz lässt sich unterteilen in randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zVT (Dossierabschnitt 4.3.1) und Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen (Dossierabschnitt 4.3.2.3).

Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zVT

Ziel ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit von Sitagliptin in der Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin, welche vom G-BA neben einer Therapie mit Empagliflozin[17] in Kombination mit Metformin oder einer Therapie mit Liraglutid[17] in Kombination mit Metformin als zVT bestimmt wurde (siehe Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 B) [1]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 und der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 29. Januar 2018 sind vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden entsprechend dargestellt [1, 4].

MSD konnte nach der Zweitbewertung von Sitagliptin einen Datenzugang zu der GSK-Studie HARMONY 3 über die Homepage https://www.clinicalstudydatarequest.com/ erwirken und neue Daten zu den Endpunkten „Symptomatische Hypoglykämien“, „Retinopathien“ und „Veränderungen der Sehschärfe“ für das vorliegende Dossier durchführen.

Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen

Im vorliegenden Dossier werden die drei Befristungsauflagen in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie“ addressiert [26]. Von der Geschäftsstelle wurden im Beratungsgespräch keine expliziten Vorgaben für die Beantwortung der Befristungauflagen gemacht [1].

Es werden alle verfügbaren Daten aus der Studie TECOS zu den drei Befristungsauflagen vorgelegt. Da laut Beratung zur diabetischen Folgekomplikation Retinopathien auch Daten über die Studie TECOS hinaus diskutiert werden sollen, werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.6 „Unerwünschte Ereignisse – RCT“ die Einzelstudienergebnisse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin und im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 „Diabetische Retinopathien – Weitere Untersuchungen“ folgende neue Daten dargestellt:

- Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin
- Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin
- Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

[17] 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 kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016;375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)

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[18], Molenberghs 2010[19]). 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[20]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) 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:

[18] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[19] *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.*
[20] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[21] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

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

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zVT

P024

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P024: 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 (Week 52 only). 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Postapproval Revision zum Studienbericht P024: 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 (Week 52 only). 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P024: 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 (Week 104). 2007.

Publikationen

- Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. Curr Med Res Opin. 2012;28(8):1281-7. Epub 2012/06/16.

- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194-205. Epub 2007/02/16.

- Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010;64(5):562-76. Epub 2010/05/12.

- Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(1):e15-7. Epub 2011/04/12.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P024 - NCT00094770 - An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094770. [Zugriff am: 02.07.2018]

- EU Clinical Trials Register. P024 - 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. 2005. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P024 - 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 2004. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P024 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431

Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2004. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094770. [Zugriff am: 02.07.2018]

- PharmNet.Bund. P024 - 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 2004. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__. [Zugriff am: 02.07.2018]

P803

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2010.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Supplementary SAP zum Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2009.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Postapproval Revision zum Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2010.

Publikationen

- Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2011;13(2):160-8. Epub 2011/01/05.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P803 - 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). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701090. [Zugriff am: 02.07.2018]

- EU Clinical Trials Register. P803 - 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. 2008. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P803 - 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 2008. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P803 - A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2008. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090. [Zugriff am: 02.07.2018]

- PharmNet.Bund. P803 - 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 2007. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__. [Zugriff am: 02.07.2018]

HARMONY 3

Studienberichte

- GlaxoSmithKline (GSK). Studienbericht HARMONY 3: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - Year 3 Report. 2013.

Publikationen

- Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes Care. 2014;37(8):2141-8. Epub 2014/06/06.

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

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. HARMONY 3 - NCT00838903 - Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00838903. [Zugriff am: 02.07.2018]

- EU Clinical Trials Register. HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2009. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903. [Zugriff am: 02.07.2018]

Evidenz bezüglich der Befristungsauflagen

Randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin

TECOS

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht TECOS: TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. 2015.

Publikationen

- Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Am Heart J. 2013;166(6):983-9.e7. Epub 2013/11/26.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082) (TECOS). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00790205. [Zugriff am: 02.07.2018]

- EU Clinical Trials Register. 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. 2009. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006719-20/DE. . [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control - TECOS. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006719-20-LT. [Zugriff am: 02.07.2018]

- PharmNet.Bund. 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. 2008. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__. [Zugriff am: 02.07.2018]

Meta-Analyse der drei RCTs mit Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin

P024

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P024: 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 (Week 52 only). 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Postapproval Revision zum Studienbericht P024: 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 (Week 52 only). 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P024: 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 (Week 104). 2007.

Publikationen

- Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. Curr Med Res Opin. 2012;28(8):1281-7. Epub 2012/06/16.

- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194-205. Epub 2007/02/16.

- Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010;64(5):562-76. Epub 2010/05/12.

- Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(1):e15-7. Epub 2011/04/12.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P024 - NCT00094770 - An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094770. [Zugriff am: 02.07.2018]

- EU Clinical Trials Register. P024 - 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. 2005. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P024 - 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 2004. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P024 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2004. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094770. [Zugriff am: 02.07.2018]

- PharmNet.Bund. P024 - 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 2004. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__. [Zugriff am: 02.07.2018]

P803

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2010.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Supplementary SAP zum Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2009.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Postapproval Revision zum Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2010.

Publikationen

- Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2011;13(2):160-8. Epub 2011/01/05.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P803 - 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). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701090. [Zugriff am: 02.07.2018]

- EU Clinical Trials Register. P803 - 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. 2008. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P803 - 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 2008. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P803 - A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2008. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090. [Zugriff am: 02.07.2018]

- PharmNet.Bund. P803 - 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 2007. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__. [Zugriff am: 02.07.2018]

HARMONY 3

Studienberichte

- GlaxoSmithKline (GSK). Studienbericht HARMONY 3: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - Year 3 Report. 2013.

Publikationen

- Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes Care. 2014;37(8):2141-8. Epub 2014/06/06.

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

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. HARMONY 3 - NCT00838903 - Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00838903. [Zugriff am: 02.07.2018]

- EU Clinical Trials Register. HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2009. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE. [Zugriff am: 02.07.2018]

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903. [Zugriff am: 02.07.2018]

Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 39 RCTs mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Monotherapie

P010

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P010: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active- Controlled Dose-Range Finding Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control 2005.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P010-10: A 40-Week Extension to: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. 2005.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P010-20: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo And Active-Controlled, Dose-Range Finding Extension Studies Of MK-0431 (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (Protocol 010-20 And Protocol 014-20). 2005.

Publikationen

- Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2007;61(1):171-80. Epub 2006/12/13.

- Ommen ES, Xu L, O'Neill EA, Goldstein BJ, Kaufman KD, Engel SS. Comparison of treatment with sitagliptin or sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal impairment: a post hoc analysis of clinical trials. Diabetes Ther. 2015;6(1):29-40. Epub 2015/01/31.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P010 - NCT00482079 - A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079. [Zugriff am: 02.07.2018]

P014

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P014: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Dose- Range Finding Study of Once-Daily Dosing of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. 2005.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P014-10: A 40-Week Extension to: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Dose-Range Finding Study of Once-Daily Dosing of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. 2005.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P014-20: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo And Active-Controlled, Dose-Range Finding Extension Studies Of MK-0431 (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (Protocol 010-20 And Protocol 014-20). 2007.

Publikationen

- Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2007;23(6):1329-39. Epub 2007/06/15.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P014 - NCT00481663 - A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00481663. [Zugriff am: 02.07.2018]

P021

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P021: 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 (Phase A only). 2005.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P021: 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 (Phase A and B). 2007.

Publikationen

- Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(12):2632-7. Epub 2006/11/30.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P021 - NCT00087516 - Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00087516. [Zugriff am: 02.07.2018]

P023

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P023: A Multicenter Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (Phase A only). 2005.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P023: A Multicenter Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (Phase A and B). 2007.

Publikationen

- Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2006;49(11):2564-71. Epub 2006/09/27.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P023 - NCT00094757 - An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094757. [Zugriff am: 02.07.2018]

P040

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P040: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. 2007.

Publikationen

- Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. Diabetes Res Clin Pract. 2009;83(1):106-16. Epub 2008/12/23

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P040 - NCT00289848 - MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289848. [Zugriff am: 02.07.2018]

P047

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P047: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2009.

Publikationen

- Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011;27(5):1049-58. Epub 2011/03/25.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P047 - NCT00305604 - Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305604. [Zugriff am: 02.07.2018]

P049

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P049: 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. 2009.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Postapproval Revision zum Studienbericht P049: 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. 2009.

Publikationen

- Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2010;12(3):252-61. Epub 2010/01/15.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P049 - NCT00449930 - Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449930. [Zugriff am: 02.07.2018]

P061

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P061: 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. 2010.

Publikationen

- Alba M, Ahren B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L, et al. Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. Diabetes Obes Metab. 2013;15(12):1101-10. Epub 2013/06/21.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P061 - NCT00511108 - Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00511108. [Zugriff am: 02.07.2018]

P121

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P121: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Clinical Trial in China to Study the Safety and Efficacy of Co-administration of Sitagliptin and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2013.

Publikationen

- Ji L, Han P, Wang X, Liu J, Zheng S, Jou YM, et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2016;7(5):727-36. Epub 2016/05/18.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P121 - NCT01076088 - Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076088. [Zugriff am: 02.07.2018]

P251

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P251: 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. 2013.

Publikationen

- Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. Drugs Aging. 2015;32(6):469-76. Epub 2015/06/05.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P251 - NCT01189890 - Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890. [Zugriff am: 02.07.2018]

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

P020

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P020: 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 (Phase A only). 2005.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P020: 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 (Phase A and B). 2007.

Publikationen

- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29(12):2638-43. Epub 2006/11/30.

- Xu L, Man CD, Charbonnel B, Meninger G, Davies MJ, Williams-Herman D, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach. Diabetes Obes Metab. 2008;10(12):1212-20. Epub 2008/05/15.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P020 - NCT00086515 - Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00086515. [Zugriff am: 02.07.2018]

P024

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P024: 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 (Week 52 only). 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Postapproval Revision zum Studienbericht P024: 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 (Week 52 only). 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P024: 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 (Week 104). 2007.

Publikationen

- Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. Curr Med Res Opin. 2012;28(8):1281-7. Epub 2012/06/16.

- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194-205. Epub 2007/02/16.

- Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010;64(5):562-76. Epub 2010/05/12.

- Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(1):e15-7. Epub 2011/04/12.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P024 - NCT00094770 - An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094770. [Zugriff am: 02.07.2018]

P036

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P036: 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 (Phase A only). 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P036: 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 (Phase A and B). 2007.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P036-10: A 50-week Extension to: 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. 2009.

Publikationen

- Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30(8):1979-87. Epub 2007/05/09.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P036 - NCT00103857 - MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). 2005. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103857. [Zugriff am: 02.07.2018]

P053

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P053: 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. 2007.

Publikationen

- Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2008;24(2):537-50. Epub 2008/01/16.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P053 - NCT00337610 - Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337610. [Zugriff am: 02.07.2018]

P066

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P066: A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 2010.

Publikationen

- Wainstein J, Katz L, Engel SS, Xu L, Golm GT, Hussain S, et al. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012;14(5):409-18. Epub 2011/11/09.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P066 - NCT00532935 - MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00532935. [Zugriff am: 02.07.2018]

P068

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P068: 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. 2010.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Postapproval Revision zum Studienbericht P068: 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. 2010.

Publikationen

- Perez-Monteverde A, Seck T, Xu L, Lee MA, Sisk CM, Williams-Herman DE, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2011;65(9):930-8. Epub 2011/08/19.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P068 - 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). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541450. [Zugriff am: 02.07.2018]

P074

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P074: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin 100 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes with Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2011.

Publikationen

- Yang W, Guan Y, Shentu Y, Li Z, Johnson-Levonas AO, Engel SS, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. J Diabetes. 2012;4(3):227-37. Epub 2012/06/08.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P074 - NCT00813995 - A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00813995. [Zugriff am: 02.07.2018]

P079

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P079: A Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Controlled, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (Phase A only). 2009.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P079: A Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Controlled, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (Phase A and B). 2010.

Publikationen

- Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2011;13(7):644-52. Epub 2011/03/18.

- Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of

addition of antihyperglycaemic agents. Diabetes Obes Metab. 2011;13(9):841-9. Epub 2011/05/04.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P079 - NCT00482729 - MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482729. [Zugriff am: 02.07.2018]

P211

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P211: 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. 2013.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Protokoll P211-00: 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. 2011.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Protokoll P211-01: 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. 2012.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P211 - NCT01477853 - A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01477853. [Zugriff am: 02.07.2018]

P266

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P266: 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 Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) with Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2014.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P266 - 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). 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01678820. [Zugriff am: 02.07.2018]

P403

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P403: 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. 2012.

Publikationen

- Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, Xu L, Thakkar P, Prabhu V, et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. Diabetologia. 2013;56(7):1503-11. Epub 2013/04/23.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P403 - NCT01296412 - Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403). 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01296412. [Zugriff am: 02.07.2018]

P801

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Protokoll P801: 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. 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Statistischer Bericht P801: 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. 2007.

Publikationen

- Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2008;10(10):959-69. Epub 2008/01/19.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P801 - NCT00541775 - Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541775. [Zugriff am: 02.07.2018]

P803

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2010.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Postapproval Revision zum Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2010.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Supplementary SAP zum Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2009.

Publikationen

- Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2011;13(2):160-8. Epub 2011/01/05.

- Ommen ES, Xu L, O'Neill EA, Goldstein BJ, Kaufman KD, Engel SS. Comparison of treatment with sitagliptin or sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal impairment: a post hoc analysis of clinical trials. Diabetes Ther. 2015;6(1):29-40. Epub 2015/01/31.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P803 - 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). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701090. [Zugriff am: 02.07.2018]

P838

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P838: 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 With or Without a Sulfonylurea. 2018.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Protokoll P838-00: 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 With or Without a Sulfonylurea. 2015.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Protokoll P838-01: 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 With or Without a Sulfonylurea. 2016.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P838 - 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). 2015. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02532855. [Zugriff am: 02.07.2018]

MK-8835-P005

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P005MK8835: 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 Alone and Sitagliptin Alone, in the Treatment of Subjects with T2DM With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2017.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P005MK8835: 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 Alone and Sitagliptin Alone, in the Treatment of Subjects with T2DM With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy - Appendices 16-1. 2017.

Publikationen

- Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1111-20. Epub 2017/12/22.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. MK-8835-P005 - NCT02099110 - Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099110. [Zugriff am: 02.07.2018]

MK-8835-P016

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P016MK8835: A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Once Daily PF-04971729 and Sitagliptin on Glycemic Control and Body Weight in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin. 2012.

Publikationen

- Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. Diabetes Obes Metab. 2015;17(6):591-8. Epub 2015/03/11.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. MK-8835-P016 - NCT01059825 - Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01059825. [Zugriff am: 02.07.2018]

Orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

P035

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P035: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled 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 Glimepiride Alone or in Combination With Metformin (Phase A only). 2006.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P035: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled 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 Glimepiride Alone or in Combination With Metformin (Phase A and B). 2007.

Publikationen

- Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes Obes Metab. 2007;9(5):733-45. Epub 2007/06/27.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P035 - NCT00106704 - Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). 2005. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106704. [Zugriff am: 02.07.2018]

P229

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P229: 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. 2012.

Publikationen

- Moses RG, Round E, Shentu Y, Golm GT, O'Neill E A, Gantz I, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. J Diabetes. 2016;8(5):701-11. Epub 2015/12/02.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P229 - 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). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076075. [Zugriff am: 02.07.2018]

P253

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P253: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial in China to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sulfonylurea Therapy, Alone or in Combination With Metformin. 2014.

Publikationen

- Ba J, Han P, Yuan G, Mo Z, Pan C, Wu F, et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. J Diabetes. 2017;9(7):667-76. Epub 2016/08/10.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P253 - 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). 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590771. [Zugriff am: 02.07.2018]

Zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin)

P051

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P051: 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). 2009.

Publikationen

- Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2010;12(2):167-77. Epub 2010/01/23.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P051 - NCT00395343 - Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00395343. [Zugriff am: 02.07.2018]

P254

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P254: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial in China to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Therapy, Alone or in Combination With Metformin. 2014.

Publikationen

- Shankar RR, Bao Y, Han P, Hu J, Ma J, Peng Y, et al. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2017;8(3):321-9. Epub 2016/10/16.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P254 - 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). 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590797. [Zugriff am: 02.07.2018]

P260

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P260: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. 2013.

Publikationen

- Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, Umpierrez G, Wu F, Xu L, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. Diabetes Ther. 2015;6(2):127-42. Epub 2015/03/31.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P260 - NCT01462266 - Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01462266. [Zugriff am: 02.07.2018]

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit PPARγ-Agonisten

P019

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P019: 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. 2005.

Publikationen

- Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther. 2006;28(10):1556-68. Epub 2006/12/13.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P019 - NCT00086502 - Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00086502. [Zugriff am: 02.07.2018]

P064

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P064X1:A 30-Week Extension to: 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. 2010.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P064v1: 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. 2011.

Publikationen

- Yoon KH, Shockey GR, Teng R, Golm GT, Thakkar PR, Meehan AG, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2011;65(2):154-64. Epub 2011/01/18.

- Yoon KH, Steinberg H, Teng R, Golm GT, Lee M, O'Neill EA, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. Diabetes Obes Metab. 2012;14(8):745-52. Epub 2012/03/13.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P064 -NCT00397631 - Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00397631. [Zugriff am: 02.07.2018]

- ClinicalTrials.gov. P064-Extension - NCT01028391 - 30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01028391. [Zugriff am: 02.07.2018]

P102

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P102: 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. 2011.

Publikationen

- Henry RR, Staels B, Fonseca VA, Chou MZ, Teng R, Golm GT, et al. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone--a factorial study. Diabetes Obes Metab. 2014;16(3):223-30. Epub 2013/08/06.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P102 - NCT00722371 - MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00722371. [Zugriff am: 02.07.2018]

Orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem PPARγ-Agonisten und Metformin

P052

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P052: 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 a PPARγ Agonist. 2008.

Publikationen

- Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. J Diabetes. 2013;5(1):68-79. Epub 2012/06/30.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P052 - NCT00350779 - Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00350779. [Zugriff am: 02.07.2018]

P128

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P128: 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. 2011.

Publikationen

- Fonseca V, Staels B, Morgan JD, 2nd, Shentu Y, Golm GT, Johnson-Levonas AO, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2013;27(2):177-83. Epub 2012/11/03.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P128 - NCT00885352 - Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00885352. [Zugriff am: 02.07.2018]

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Ertugliflozin

MK-8835 P017

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P017: 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-04971729) with Sitagliptin in the Treatment of Subjects with T2DM with Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise. 2016.

Publikationen

- Miller S, Krumins T, Zhou H, Huyck S, Johnson J, Golm G, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. Diabetes Ther. 2018;9(1):253-68. Epub 2018/01/10.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. MK-8835-P017 - 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). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02226003. [Zugriff am: 02.07.2018]

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Arcabose

P130

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Synopse zum Studienbericht P130: A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled, Double-Blind 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 Diet/Exercise Therapy and Acarbose Monotherapy. 2013.

Publikationen

- Wang W, Ning G, Ma J, Liu X, Zheng S, Wu F, et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. Curr Med Res Opin. 2017;33(4):693-9. Epub 2016/12/31.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. P130 - 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). 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177384. [Zugriff am: 02.07.2018]

RCTs mit Sitagliptin für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

NCT00700817

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. NCT00700817 - The Effect of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00700817. [Zugriff am: 02.07.2018]

NCT00838903 (HARMONY 3)

Studienberichte

- GlaxoSmithKline (GSK). Studienbericht HARMONY 3: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - Year 3 Report. 2013.

Registereinträge

- International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903. [Zugriff am: 02.07.2018]

Systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

MK-0431 -201

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht MK-0431-201: Observational study of the treatment and follow-up of patients with type II diabetes receiving treatment with sitagliptin or metformin/sulfonylurea dual therapy - ODYSSÉE -. 2013.

- MSD SHARP & DOHME GMBH. Protokoll MK-0431-201: Observational study of the treatment and follow-up of patients with type II diabetes receiving bitherapy with or without Januvia®/Xelevia®.

Publikationen

- Valensi P, de Pouvourville G, Benard N, Chanut-Vogel C, Kempf C, Eymard E, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. Diabetes Metab. 2015;41(3):231-8. Epub 2015/05/16.

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. MK-0431-201 - NCT01357135 - An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01357135. [Zugriff am: 02.07.2018]

Chung 2016

Publikationen

- Chung YR, Park SW, Kim JW, Kim JH, Lee K. Protective Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Progression of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. Retina. 2016;36(12):2357-63. Epub 2016/06/11.

NCT01289990

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov. NCT01289990- Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01289990. [Zugriff am: 02.07.2018]

Wang 2018

Studienprotokoll

- Wang. Protokoll - Incretin- based drugs and Retinopathy risk using Medicare data 2006-2014. 2017. Verfügbar unter: http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol/17779;jsessionid=5dlc_fZIExAYswryBUbb-BZdnpBHuuRepqDteiacxBwSdEV_Q58-!750940702. [Zugriff am: 21.08.2018]

Publikationen

- Wang T, Hong JL, Gower EW, Pate V, Garg S, Buse JB, et al. Incretin-Based Therapies and Diabetic Retinopathy: Real-World Evidence in Older U.S. Adults. Diabetes Care. 2018. Epub 2018/07/18.

- Wang T, Hong JL, Gower EW, Pate V, Garg S, Buse JB, et al. Incretin-Based Therapies and Diabetic Retinopathy: Real-World Evidence in Older U.S. Adults - Supplementary Data. Diabetes Care. 2018. Epub 2018/07/18.

Kim 2017

Publikationen

- Kim NH, Choi J, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Lee J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and risk of diabetic retinopathy: A population-based study. Diabetes Metab. 2018. Epub 2018/05/13.

Yang 2017

Publikationen

- Yang BR, Kim Y-j, Shin J-Y, Kim M-S, Park B-J, Lee J. Risk of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients Treated with DPP-4 Inhibitor and Metformin vs. Sulfonylurea and Metformin. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2017;26(Suppl. 2):368.

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2017-B-277. 2018.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia®. Stand August 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
5. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. 2016. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203804.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Draft. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/02/WC500243464.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
7. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia®. Stand März 2007.
8. Legaldefinition einer Erblindung - Australien. 2018. Verfügbar unter: http://guides.dss.gov.au/guide-social-security-law/3/6/2/40. [Zugriff am: 17.08.2018]
9. Legaldefinition einer Erblindung - Kanada. 2018. Verfügbar unter: http://www.cnib.ca/en/about/media/vision-loss/pages/default.aspx. [Zugriff am: 17.08.2018]
10. Social Security Administration. Legaldefinition einer Erblindung - USA. Publication No. 05-10052. If You're Blind Or Have Low Vision — How We Can Help. 2018. Verfügbar unter: https://www.ssa.gov/pubs/EN-05-10052.pdf. [Zugriff am: 21.08.2018]
11. Legaldefinition einer Erblindung - Polen. 2015. Verfügbar unter: http://pzn.org.pl/niewidomy-ociemnialy-slabowidzacy-tracacy-wzrok-definicje-roznice/. [Zugriff am: 21.08.2018]
12. Legaldefinition einer Erblindung - Großbritannien. 2018. Verfügbar unter: https://www.rnib.org.uk/eye-health/registering-your-sight-loss/criteria-certification. [Zugriff am: 17.08.2018]
13. Legaldefinition einer Erblindung - Niederlande. 2018. Verfügbar unter: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-visusklachten. [Zugriff am: 17.08.2018]

14. Toth G, Szabo D, Sandor GL, Szalai I, Lukacs R, Pek A, et al. Legaldefinition einer Erblindung - Ungarn. Diabetes and diabetic retinopathy in people aged 50 years and older in Hungary. Br J Ophthalmol. 2017;101:965-9.
15. Szabo D, Sandor GL, Toth G, Pek A, Lukacs R, Szalai I, et al. Legaldefinition einer Erblindung - Ungarn. Visual impairment and blindness in Hungary. Acta Ophthalmologica. 2018;96:168-73.
16. Legaldefinition einer Erblindung - Russland. 2018. Verfügbar unter: http://www.vseoglazah.ru/information/eye-disability/. [Zugriff am: 22.08.2018]
17. Legaldefinition einer Erblindung - Bulgarien. 2003.
18. Legaldefinition einer Erblindung - Bulgarien. 2018.
19. Institut national d'assurance maladie-invalidite. Legaldefinition einer Erblindung - Belgien. 2003.
20. Legaldefinition einer Erblindung - Kolumbien. 2018. Verfügbar unter: http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2006/C-076-06.htm. [Zugriff am: 17.08.2018]
21. Legaldefinition einer Erblindung - Indien. 2010. Verfügbar unter: http://npcb.nic.in/index1.asp?linkid=55&langid=1. [Zugriff am: 17.08.2018]
22. Legaldefinition einer Erblindung - Rumänien. 2015. Verfügbar unter: https://www.anvr.ro/legislatie.php?page=articol&aid=23&titlu=Decizia%2520nr.%25201. [Zugriff am: 21.08.2018]
23. Legaldefinition einer Erblindung - Taiwan. 2018. Verfügbar unter: https://ilabor.ntpc.gov.tw/page/visually-impaired/definition. [Zugriff am: 21.08.2018]
24. Legaldefinition einer Erblindung - Lettland. 2014. Verfügbar unter: https://likumi.lv/ta/id/271253-noteikumi-par-prognozejamas-invaliditates-invaliditates-un. [Zugriff am: 21.08.2018]
25. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). Legaldefinition einer Erblindung - Deutschland. 2005. Verfügbar unter: http://cms.augeninfo.de/nc/hauptmenu/presse/statistiken/statistik-blindheit.html. [Zugriff am: 17.08.2018]
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
27. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. Diabetes Ther. 2013;4(1):119-45. Epub 2013/05/24.
28. 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.
29. Bundesministerium 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). 2017.
30. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014.

Verfügbar unter: http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de. [Zugriff am: 01.07.2018]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
33. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes 2008. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
34. Wild C, Mathis S, Guba B, Gartlehner G. [Rheopheresis for age-related macular degeneration]. Ophthalmologe. 2009;106(2):127-32. Epub 2008/05/21. Rheopherese bei altersbedingter Makuladegeneration.
35. GlaxoSmithKline (GSK). Studienbericht HARMONY 3: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - Year 3 Report. 2013.
36. Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V, Lafuma A, Berdeaux G. Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. Ophthalmic Physiol Opt. 2010;30(6):816-23. Epub 2011/01/06.
37. Wesemann W, Schiefer U, Bach M. [New DIN norms for determination of visual acuity]. Ophthalmologe. 2010;107(9):821-6. Epub 2010/07/29. Neue DIN-Normen zur Sehscharfebestimmung.
38. 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.
39. Kreider KE, Pereira K, Padilla BI. Practical Approaches to Diagnosing, Treating and Preventing Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(6):1427-35. Epub 2017/11/04.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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;20(5):1156-65. Epub 2018/01/10.
46. Holstein A, Duning T, Kleophas W, Schneider C, Rüßmann H-J. Hypoglykämie - Wie kann dieser Notfall verhindert werden? MMW - Fortschritte der Medizin. 2012;154(8):62-9.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-36. 2014. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Dossierbewertung. A16-44. 2016. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
49. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet. 1998;352:837-53.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2309/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-10. 2015. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-10_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
52. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2011;8(4):228-36. Epub 2011/11/09.
53. 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.
54. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
59. Hunger M, Meisinger C, Schunk M, Peters A, Holle R. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nutzwerte bei Typ-2 Diabetes: Ergebnisse aus den bevölkerungsbasierten KORA-Studien. Diabetologie und Stoffwechsel Congress Abstract. 2012;7 FV_13.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23. 2007. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
61. Rabin R, Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. 2001;33(5):337-43.
62. Andres A, Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics & Data Analysis. 1994;17:555-74.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A13-02. 2013. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
65. Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research. Volume Ⅱ - The design and analysis of cohort studies. 1987.
66. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26. Epub 1985/04/01.
67. Robins J, Breslow N, Greenland S. Estimators of the Mantel-Haenszel variance consistent in both sparse data and large-strata limiting models. Biometrics. 1986;42(2):311-23. Epub 1986/06/01.
68. ClinicalTrials.gov. P024 - NCT00094770 - An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094770. [Zugriff am: 02.07.2018]

69. EU Clinical Trials Register. P024 - 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. 2005. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16. [Zugriff am: 02.07.2018]
70. International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P024 - 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 2004. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI. [Zugriff am: 02.07.2018]
71. International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P024 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2004. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094770. [Zugriff am: 02.07.2018]
72. PharmNet.Bund. P024 - 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 2004. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__. [Zugriff am: 02.07.2018]
73. ClinicalTrials.gov. P803 - 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). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701090. [Zugriff am: 02.07.2018]
74. EU Clinical Trials Register. P803 - 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. 2008. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35. [Zugriff am: 02.07.2018]
75. International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P803 - 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 2008. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE. [Zugriff am: 02.07.2018]
76. International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). P803 - A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2008. Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090. [Zugriff am: 02.07.2018]

77. PharmNet.Bund. P803 - 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 2007. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__. [Zugriff am: 02.07.2018]
78. ClinicalTrials.gov. HARMONY 3 - NCT00838903 - Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00838903. [Zugriff am: 02.07.2018]
79. EU Clinical Trials Register. HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2009. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41. [Zugriff am: 02.07.2018]
80. International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE. [Zugriff am: 02.07.2018]
81. International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). HARMONY 3 - A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903. [Zugriff am: 02.07.2018]
82. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte und Ergänzender SAP P024: 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 (Week 104). 2007.
83. Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. Curr Med Res Opin. 2012;28(8):1281-7. Epub 2012/06/16.
84. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a

randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194-205. Epub 2007/02/16.
85. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010;64(5):562-76. Epub 2010/05/12.
86. Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(1):e15-7. Epub 2011/04/12.
87. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. 2010.
88. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2011;13(2):160-8. Epub 2011/01/05.
89. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes Care. 2014;37(8):2141-8. Epub 2014/06/06.
90. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Supplementary Data. Diabetes Care. 2014;37(8):2141-8.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2212/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
93. GlaxoSmithKline (GSK). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Albiglutid (Eperzan®). Modul 4 B - Typ 2 Diabetes Add-on Kombinationstherapie mit Metformin. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-660/2014-09-29_Modul4B_Albiglutid.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
94. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dulaglutid (Trulicity®). Modul 4 B - Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Metformin. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/92-975-775/2015-01-30_Modul4B_Dulaglutid.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
95. PFIZER GmbH. Fachinformation Glibenese® (Glipizid). Stand: September 2000.
96. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl® (Glimepirid). Stand: Dezember 2015.
97. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. Verfügbar unter: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
98. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Statistics in Medicine. 2014;33:4861-74.
99. Novo Nordisk. Liraglutide (injection) for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes - NDA 22-341 - Briefing Document - Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee. 2009.
100. EuroQoL Group. EQ-5D-3L User Guide. Version 5.1. 2015.
101. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42. Epub 2015/06/09.
102. ClinicalTrials.gov. Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082) (TECOS). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00790205. [Zugriff am: 02.07.2018]
103. EU Clinical Trials Register. 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. 2009. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006719-20/DE. . [Zugriff am: 02.07.2018]
104. International Clinical Trails Registry Platform (ICTRP). TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control - TECOS. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006719-20-LT. [Zugriff am: 02.07.2018]
105. PharmNet.Bund. 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. 2008. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__. [Zugriff am: 02.07.2018]
106. ClinicalTrials.gov. NCT00700817 - The Effect of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00700817. [Zugriff am: 02.07.2018]
107. ClinicalTrials.gov. NCT01289990- Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01289990. [Zugriff am: 02.07.2018]
108. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P082 - TECOS: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after

Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. 2015.
109. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte P010: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active- Controlled Dose-Range Finding Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control 2007.
110. ClinicalTrials.gov. P010 - NCT00482079 - A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079. [Zugriff am: 02.07.2018]
111. Ommen ES, Xu L, O'Neill EA, Goldstein BJ, Kaufman KD, Engel SS. Comparison of treatment with sitagliptin or sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal impairment: a post hoc analysis of clinical trials. Diabetes Ther. 2015;6(1):29-40. Epub 2015/01/31.
112. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2007;61(1):171-80. Epub 2006/12/13.
113. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte P014: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo And Active-Controlled, Dose-Range Finding Extension Studies Of MK-0431 (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control 2007.
114. ClinicalTrials.gov. P014 - NCT00481663 - A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00481663. [Zugriff am: 02.07.2018]
115. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2007;23(6):1329-39. Epub 2007/06/15.
116. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte P021: 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 (Phase A and B). 2007.
117. ClinicalTrials.gov. P021 - NCT00087516 - Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00087516. [Zugriff am: 02.07.2018]
118. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(12):2632-7. Epub 2006/11/30.
119. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte P023: A Multicenter Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (Phase A and B). 2007.
120. ClinicalTrials.gov. P023 - NCT00094757 - An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094757. [Zugriff am: 02.07.2018]
121. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2006;49(11):2564-71. Epub 2006/09/27.

122. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P040: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. 2007.
123. ClinicalTrials.gov. P040 - NCT00289848 - MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289848. [Zugriff am: 02.07.2018]
124. Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. Diabetes Res Clin Pract. 2009;83(1):106-16. Epub 2008/12/23.
125. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P047: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2009.
126. ClinicalTrials.gov. P047 - NCT00305604 - Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305604. [Zugriff am: 02.07.2018]
127. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011;27(5):1049-58. Epub 2011/03/25.
128. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P049: 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. 2009.
129. ClinicalTrials.gov. P049 - NCT00449930 - Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449930. [Zugriff am: 02.07.2018]
130. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2010;12(3):252-61. Epub 2010/01/15.
131. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P061: 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. 2010.
132. ClinicalTrials.gov. P061 - NCT00511108 - Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00511108. [Zugriff am: 02.07.2018]
133. Alba M, Ahren B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L, et al. Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. Diabetes Obes Metab. 2013;15(12):1101-10. Epub 2013/06/21.
134. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P121: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Clinical Trial in China to Study the Safety and Efficacy of Co-administration of Sitagliptin and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2013.
135. ClinicalTrials.gov. P121 - NCT01076088 - Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076088. [Zugriff am: 02.07.2018]
136. Ji L, Han P, Wang X, Liu J, Zheng S, Jou YM, et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients

with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2016;7(5):727-36. Epub 2016/05/18.
137. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P251: 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. 2013.
138. ClinicalTrials.gov. P251 - NCT01189890 - Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890. [Zugriff am: 02.07.2018]
139. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. Drugs Aging. 2015;32(6):469-76. Epub 2015/06/05.
140. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte P020: 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 (Phase A and B). 2007.
141. ClinicalTrials.gov. P020 - NCT00086515 - Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020). 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00086515. [Zugriff am: 02.07.2018]
142. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29(12):2638-43. Epub 2006/11/30.
143. Xu L, Man CD, Charbonnel B, Meninger G, Davies MJ, Williams-Herman D, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach. Diabetes Obes Metab. 2008;10(12):1212-20. Epub 2008/05/15.
144. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte P036 A 50-week Extension to: 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. 2009.
145. ClinicalTrials.gov. P036 - NCT00103857 - MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). 2005. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103857. [Zugriff am: 02.07.2018]
146. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30(8):1979-87. Epub 2007/05/09.
147. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P053: 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. 2007.
148. ClinicalTrials.gov. P053 - NCT00337610 - Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337610. [Zugriff am: 02.07.2018]

149. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2008;24(2):537-50. Epub 2008/01/16.
150. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P066: A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 2010.
151. ClinicalTrials.gov. P066 - NCT00532935 - MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00532935. [Zugriff am: 02.07.2018]
152. Wainstein J, Katz L, Engel SS, Xu L, Golm GT, Hussain S, et al. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012;14(5):409-18. Epub 2011/11/09.
153. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P068: 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. 2010.
154. ClinicalTrials.gov. P068 - 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). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541450. [Zugriff am: 02.07.2018]
155. Perez-Monteverde A, Seck T, Xu L, Lee MA, Sisk CM, Williams-Herman DE, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2011;65(9):930-8. Epub 2011/08/19.
156. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P074: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin 100 mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes with Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2011.
157. ClinicalTrials.gov. P074 - NCT00813995 - A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00813995. [Zugriff am: 02.07.2018]
158. Yang W, Guan Y, Shentu Y, Li Z, Johnson-Levonas AO, Engel SS, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. J Diabetes. 2012;4(3):227-37. Epub 2012/06/08.
159. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte P079: A Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Controlled, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (Phase A and B). 2010.
160. ClinicalTrials.gov. P079 - NCT00482729 - MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482729. [Zugriff am: 02.07.2018]
161. Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate

of addition of antihyperglycaemic agents. Diabetes Obes Metab. 2011;13(9):841-9. Epub 2011/05/04.
162. Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2011;13(7):644-52. Epub 2011/03/18.
163. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P211: 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. 2013.
164. ClinicalTrials.gov. P211 - NCT01477853 - A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01477853. [Zugriff am: 02.07.2018]
165. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P266: 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 Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) with Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2014.
166. ClinicalTrials.gov. P266 - 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). 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01678820. [Zugriff am: 02.07.2018]
167. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P403: 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. 2012.
168. ClinicalTrials.gov. P403 - NCT01296412 - Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone (MK-0431-403). 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01296412. [Zugriff am: 02.07.2018]
169. Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, Xu L, Thakkar P, Prabhu V, et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. Diabetologia. 2013;56(7):1503-11. Epub 2013/04/23.
170. MSD SHARP & DOHME GMBH. Statistischer Bericht und Studienprotokoll P801: 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. 2007.
171. ClinicalTrials.gov. P801 - NCT00541775 - Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541775. [Zugriff am: 02.07.2018]

172. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2008;10(10):959-69. Epub 2008/01/19.
173. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P838: 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 With or Without a Sulfonylurea. 2018.
174. ClinicalTrials.gov. P838 - 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). 2015. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02532855. [Zugriff am: 02.07.2018]
175. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht MK8835 - P005: 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 Alone and Sitagliptin Alone, in the Treatment of Subjects with T2DM With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. 2017.
176. ClinicalTrials.gov. MK-8835-P005 - NCT02099110 - Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099110. [Zugriff am: 02.07.2018]
177. Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1111-20. Epub 2017/12/22.
178. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht MK8835 - P016: A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Once Daily PF-04971729 and Sitagliptin on Glycemic Control and Body Weight in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin. 2012.
179. ClinicalTrials.gov. MK-8835-P016 - NCT01059825 - Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01059825. [Zugriff am: 02.07.2018]
180. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. Diabetes Obes Metab. 2015;17(6):591-8. Epub 2015/03/11.
181. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte P035: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled 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 Glimepiride Alone or in Combination With Metformin (Phase A and B). 2007.

182. ClinicalTrials.gov. P035 - NCT00106704 - Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). 2005. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106704. [Zugriff am: 02.07.2018]
183. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes Obes Metab. 2007;9(5):733-45. Epub 2007/06/27.
184. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P229: 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. 2012.
185. ClinicalTrials.gov. P229 - 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). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076075. [Zugriff am: 02.07.2018]
186. Moses RG, Round E, Shentu Y, Golm GT, O'Neill E A, Gantz I, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. J Diabetes. 2016;8(5):701-11. Epub 2015/12/02.
187. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P253: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial in China to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sulfonylurea Therapy, Alone or in Combination With Metformin. 2014.
188. ClinicalTrials.gov. P253 - 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). 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590771. [Zugriff am: 02.07.2018]
189. Ba J, Han P, Yuan G, Mo Z, Pan C, Wu F, et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. J Diabetes. 2017;9(7):667-76. Epub 2016/08/10.
190. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P051: 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). 2009.
191. ClinicalTrials.gov. P051 - NCT00395343 - Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00395343. [Zugriff am: 02.07.2018]
192. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2010;12(2):167-77. Epub 2010/01/23.
193. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P254: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial in China to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes

Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Therapy, Alone or in Combination With Metformin. 2014.
194. ClinicalTrials.gov. P254 - 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). 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590797. [Zugriff am: 02.07.2018]
195. Shankar RR, Bao Y, Han P, Hu J, Ma J, Peng Y, et al. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2017;8(3):321-9. Epub 2016/10/16.
196. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P260: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Insulin-Sparing Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or in Combination With Metformin. 2013.
197. ClinicalTrials.gov. P260 - NCT01462266 - Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01462266. [Zugriff am: 02.07.2018]
198. Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, Umpierrez G, Wu F, Xu L, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. Diabetes Ther. 2015;6(2):127-42. Epub 2015/03/31.
199. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P019: 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. 2005.
200. ClinicalTrials.gov. P019 - NCT00086502 - Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 2004. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00086502. [Zugriff am: 02.07.2018]
201. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther. 2006;28(10):1556-68. Epub 2006/12/13.
202. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienberichte P064: 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. 2011.
203. ClinicalTrials.gov. P064 -NCT00397631 - Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00397631. [Zugriff am: 02.07.2018]
204. ClinicalTrials.gov. P064-Extension - NCT01028391 - 30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01028391. [Zugriff am: 02.07.2018]
205. Yoon KH, Shockey GR, Teng R, Golm GT, Thakkar PR, Meehan AG, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and

pioglitazone on glycemic control and measures of beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2011;65(2):154-64. Epub 2011/01/18.
206. Yoon KH, Steinberg H, Teng R, Golm GT, Lee M, O'Neill EA, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. Diabetes Obes Metab. 2012;14(8):745-52. Epub 2012/03/13.
207. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P102: 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. 2011.
208. ClinicalTrials.gov. P102 - NCT00722371 - MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). 2008. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00722371. [Zugriff am: 02.07.2018]
209. Henry RR, Staels B, Fonseca VA, Chou MZ, Teng R, Golm GT, et al. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone--a factorial study. Diabetes Obes Metab. 2014;16(3):223-30. Epub 2013/08/06.
210. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P052: 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 a PPARγ Agonist. 2008.
211. ClinicalTrials.gov. P052 - NCT00350779 - Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00350779. [Zugriff am: 02.07.2018]
212. Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. J Diabetes. 2013;5(1):68-79. Epub 2012/06/30.
213. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht P128: 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. 2011.
214. ClinicalTrials.gov. P128 - NCT00885352 - Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00885352. [Zugriff am: 02.07.2018]
215. Fonseca V, Staels B, Morgan JD, 2nd, Shentu Y, Golm GT, Johnson-Levonas AO, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2013;27(2):177-83. Epub 2012/11/03.
216. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht MK8835 - P017: 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-04971729) with Sitagliptin in the Treatment of Subjects with T2DM with Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise. 2016.

217. ClinicalTrials.gov. MK-8835-P017 - 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). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02226003. [Zugriff am: 02.07.2018]
218. Miller S, Krumins T, Zhou H, Huyck S, Johnson J, Golm G, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. Diabetes Ther. 2018;9(1):253-68. Epub 2018/01/10.
219. MSD SHARP & DOHME GMBH. Synoptischer Studienbericht P130: A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled, Double-Blind 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 Diet/Exercise Therapy and Acarbose Monotherapy. 2013.
220. ClinicalTrials.gov. P130 - 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). 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177384. [Zugriff am: 02.07.2018]
221. Wang W, Ning G, Ma J, Liu X, Zheng S, Wu F, et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. Curr Med Res Opin. 2017;33(4):693-9. Epub 2016/12/31.
222. MSD SHARP & DOHME GMBH. Studienbericht MK-0431-201: Observational study of the treatment and follow-up of patients with type II diabetes receiving treatment with sitagliptin or metformin/sulfonylurea dual therapy - ODYSSÉE -. 2013.
223. ClinicalTrials.gov. MK-0431-201 - NCT01357135 - An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01357135. [Zugriff am: 02.07.2018]
224. Valensi P, de Pouvourville G, Benard N, Chanut-Vogel C, Kempf C, Eymard E, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. Diabetes Metab. 2015;41(3):231-8. Epub 2015/05/16.
225. Chung YR, Park SW, Kim JW, Kim JH, Lee K. Protective Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Progression of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. Retina. 2016;36(12):2357-63. Epub 2016/06/11.
226. Wang T, Hong JL, Gower EW, Pate V, Garg S, Buse JB, et al. Incretin-Based Therapies and Diabetic Retinopathy: Real-World Evidence in Older U.S. Adults. Diabetes Care. 2018. Epub 2018/07/18.
227. Wang T, Hong JL, Gower EW, Pate V, Garg S, Buse JB, et al. Incretin-Based Therapies and Diabetic Retinopathy: Real-World Evidence in Older U.S. Adults - Supplementary Data. Diabetes Care. 2018. Epub 2018/07/18.
228. Kim NH, Choi J, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Lee J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and risk of diabetic retinopathy: A population-based study. Diabetes Metab. 2018. Epub 2018/05/13.
229. Yang BR, Kim Y-j, Shin J-Y, Kim M-S, Park B-J, Lee J. Risk of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients Treated with DPP-4 Inhibitor and Metformin vs. Sulfonylurea and Metformin. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2017;26(Suppl. 2):368.

230. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2014.
231. Wang. Protokoll - Incretin- based drugs and Retinopathy risk using Medicare data 2006- 2014. 2017. Verfügbar unter: http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol/17779;jsessionid=5dlc_fZIExAYswryBUbb-BZdnpBHuuRepqDteiacxBwSdEV_Q58-!750940702. [Zugriff am: 21.08.2018]
232. MSD SHARP & DOHME GMBH. TECOS - Trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin. Main Instructions for Electronic Case Report Form (e-CRF). Version 5.0. 2012.

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[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach direkt vergleichenden Studien des zbAM mit der zVT (RCT)

Datenbankname	EMBASE (EMBASE Classic+EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1947 bis 29. Juni 2018	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	873.039
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	214.121
3	diabet*.mp.	1.033.743
4	t2d*.mp.	41.590
5	niddm.mp.	8.185
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.039.655
7	sitagliptin*.mp.	7.288
8	januvia*.mp.	796
9	janumet*.mp.	189
10	xelevia*.mp.	32
11	velmetia*.mp.	23
12	"mk 0431".mp.	182
13	mk-0431.mp.	182
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	7.301
15	6 and 14	6.429
16	random*.tw.	1.324.557
17	placebo*.mp.	426.308
18	double-blind*.tw.	193.955
19	16 or 17 or 18	1.578.436
20	15 and 19	2.494

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.07.2018
Zeitsegment	1946 bis heute (02.07.2018)
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	383.844
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	114.722
3	diabet*.mp.	612.836
4	t2d*.mp.	21.956
5	niddm.mp.	6.902
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	614.961
7	sitagliptin*.mp.	2.032
8	januvia*.mp.	48
9	janumet*.mp.	12
10	xelevia*.mp.	2
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	19
13	mk-0431.mp.	19
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2.037
15	6 and 14	1.727
16	randomized controlled trial.pt.	463.067
17	randomized.mp.	744.534
18	placebo.mp.	196.037
19	16 or 17 or 18	803.176
20	15 and 19	643

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1991 bis Mai 2018	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	25.112
2	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	14.188
3	diabet*.mp.	61.403
4	t2d*.mp.	5.485
5	niddm.mp.	1.009
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	61.739
7	sitagliptin*.mp.	1.186
8	januvia*.mp.	31
9	janumet*.mp.	5
10	xelevia*.mp.	0
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	27
13	mk-0431.mp.	27
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.187
15	6 and 14	1.113

Anhang 4-A2: Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin

Datenbankname	EMBASE (EMBASE Classic+EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1947 bis 29. Juni 2018	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	873.039
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	214.121
3	diabet*.mp.	1.033.743
4	t2d*.mp.	41.590
5	niddm.mp.	8.185
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.039.655
7	sitagliptin*.mp.	7.288
8	januvia*.mp.	796
9	janumet*.mp.	189
10	xelevia*.mp.	32
11	velmetia*.mp.	23
12	"mk 0431".mp.	182
13	mk-0431.mp.	182
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	7.301
15	6 and 14	6.429
16	random*.tw.	1.324.557
17	placebo*.mp.	426.308
18	double-blind*.tw.	193.955
19	16 or 17 or 18	1.578.436
20	15 and 19	2.494

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.07.2018
Zeitsegment	1946 bis heute (02.07.2018)
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	383.844
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	114.722
3	diabet*.mp.	612.836
4	t2d*.mp.	21.956
5	niddm.mp.	6.902
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	614.961
7	sitagliptin*.mp.	2.032
8	januvia*.mp.	48
9	janumet*.mp.	12
10	xelevia*.mp.	2
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	19
13	mk-0431.mp.	19
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2.037
15	6 and 14	1.727
16	randomized controlled trial.pt.	463.067
17	randomized.mp.	744.534
18	placebo.mp.	196.037
19	16 or 17 or 18	803.176
20	15 and 19	643

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.07.2018
Zeitsegment	1991 bis Mai 2018
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp diabetes mellitus/	25.112
2	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	14.188
3	diabet*.mp.	61.403
4	t2d*.mp.	5.485
5	niddm.mp.	1.009
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	61.739
7	sitagliptin*.mp.	1.186
8	januvia*.mp.	31
9	janumet*.mp.	5
10	xelevia*.mp.	0
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	27
13	mk-0431.mp.	27
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.187
15	6 and 14	1.113

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Datenbankname	EMBASE (EMBASE Classic+EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1947 bis 29. Juni 2018	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	873.039
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	214.121
3	diabet*.mp.	1.033.743
4	t2d*.mp.	41.590
5	niddm.mp.	8.185
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.039.655
7	sitagliptin*.mp.	7.288
8	januvia*.mp.	796
9	janumet*.mp.	189
10	xelevia*.mp.	32
11	velmetia*.mp.	23
12	"mk 0431".mp.	182
13	mk-0431.mp.	182
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	7.301
15	6 and 14	6.429

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.07.2018
Zeitsegment	1946 bis heute (02.07.2018)
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	383.844
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	114.722
3	diabet*.mp.	612.836
4	t2d*.mp.	21.956
5	niddm.mp.	6.902
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	614.961
7	sitagliptin*.mp.	2.032
8	januvia*.mp.	48
9	janumet*.mp.	12
10	xelevia*.mp.	2
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	19
13	mk-0431.mp.	19
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2.037
15	6 and 14	1.727

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1991 bis Mai 2018	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	25.112
2	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	14.188
3	diabet*.mp.	61.403
4	t2d*.mp.	5.485
5	niddm.mp.	1.009
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	61.739
7	sitagliptin*.mp.	1.186
8	januvia*.mp.	31
9	janumet*.mp.	5
10	xelevia*.mp.	0
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	27
13	mk-0431.mp.	27
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.187
15	6 and 14	1.113

Suche nach weiteren Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Datenbankname	EMBASE (EMBASE Classic+EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1947 bis 29. Juni 2018	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	873.039
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	214.121
3	diabet*.mp.	1.033.743
4	t2d*.mp.	41.590
5	niddm.mp.	8.185
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.039.655
7	sitagliptin*.mp.	7.288
8	januvia*.mp.	796
9	janumet*.mp.	189
10	xelevia*.mp.	32
11	velmetia*.mp.	23
12	"mk 0431".mp.	182
13	mk-0431.mp.	182
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	7.301
15	6 and 14	6.429

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.07.2018
Zeitsegment	1946 bis heute (02.07.2018)
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	383.844
2	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	114.722
3	diabet*.mp.	612.836
4	t2d*.mp.	21.956
5	niddm.mp.	6.902
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	614.961
7	sitagliptin*.mp.	2.032
8	januvia*.mp.	48
9	janumet*.mp.	12
10	xelevia*.mp.	2
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	19
13	mk-0431.mp.	19
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2.037
15	6 and 14	1.727

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1991 bis Mai 2018	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp diabetes mellitus/	25.112
2	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	14.188
3	diabet*.mp.	61.403
4	t2d*.mp.	5.485
5	niddm.mp.	1.009
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	61.739
7	sitagliptin*.mp.	1.186
8	januvia*.mp.	31
9	janumet*.mp.	5
10	xelevia*.mp.	0
11	velmetia*.mp.	0
12	"mk 0431".mp.	27
13	mk-0431.mp.	27
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.187
15	6 and 14	1.113

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 randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach direkt vergleichenden Studien des zbAM mit der zVT (RCT)

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431[Other terms]
Treffer	394

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Diabetes AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431
Treffer	732

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	(Diabetes) AND (“Sitagliptin” OR “Januvia” OR “Janumet” OR “MK-0431”) [search query]
Treffer	136

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	"?Diabetes? [Textfelder] UND ?Sitagliptin? [Textfelder] ODER ?Januvia? [Textfelder] ODER ?Janumet? [Textfelder] ODER ?MK-0431? [Textfelder]
Treffer	45

Anhang 4-B2: Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431[Other terms]
Treffer	394

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Diabetes AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431
Treffer	732

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	(Diabetes) AND (“Sitagliptin” OR “Januvia” OR “Janumet” OR “MK-0431”) [search query]
Treffer	136

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	"?Diabetes? [Textfelder] UND ?Sitagliptin? [Textfelder] ODER ?Januvia? [Textfelder] ODER ?Janumet? [Textfelder] ODER ?MK-0431? [Textfelder]
Treffer	45

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431[Other terms]
Treffer	394

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Diabetes AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431
Treffer	732

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	(Diabetes) AND (“Sitagliptin” OR “Januvia” OR “Janumet” OR “MK-0431”) [search query]
Treffer	136

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	"?Diabetes? [Textfelder] UND ?Sitagliptin? [Textfelder] ODER ?Januvia? [Textfelder] ODER ?Janumet? [Textfelder] ODER ?MK-0431? [Textfelder]
Treffer	45

Suche nach weiteren Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431[Other terms]
Treffer	394

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Diabetes AND Sitagliptin OR Januvia OR Janumet OR MK-0431
Treffer	732

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	(Diabetes) AND (“Sitagliptin” OR “Januvia” OR “Janumet” OR “MK-0431”) [search query]
Treffer	136

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	"?Diabetes? [Textfelder] UND ?Sitagliptin? [Textfelder] ODER ?Januvia? [Textfelder] ODER ?Janumet? [Textfelder] ODER ?MK-0431? [Textfelder]
Treffer	45

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 randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach direkt vergleichenden Studien des zbAM mit der zVT (RCT)

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1)	Anonymous. 2007. Sitagliptin and metformin combination therapy improves glycemic control. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism, 3(9): 621	Nicht E5
(2)	Anonymous. 2013. Erratum: Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: A 54-week randomized trial (American Journal of Kidney Diseases (2013) 61:4 (579-587)). American Journal of Kidney Diseases, 62(4): 847	Nicht E2
(3)	Arturi, F.; Succurro, E.; Miceli, S.; Cloro, C.; Ruffo, M.; Maio, R.; Perticone, M.; Sesti, G.Perticone, F.. 2017. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. Endocrine, 57(3): 464-473	Nicht E2
(4)	Bailey, T. S.; Takacs, R.; Tinahones, F. J.; Rao, P. V.; Tsoukas, G. M.; Thomsen, A. B.; Kaltoft, M. S.Maislos, M.. 2016. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(12): 1191-1198	Nicht E1
(5)	Bethel M. A., Green J. B., Milton J., Tajar A., Engel S. S., Califf R. M., Holman R. R. and Committee T. E.. 2015. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes, obesity & metabolism, 17(4): 395-402	Nicht E4
(6)	Chung, Y. R.; Park, S. W.; Kim, J. W.; Kim, J. H.Lee, K.. 2016. Protective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. Retina, 36(12): 2357-2363	Nicht E5
(7)	Derosa G., Ragonesi P. D., Fogari E., Cicero A. F. G., Bianchi L., Bonaventura A., Romano D. and Maffioli P.. 2014. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: A 2-year study evaluation. Fundamental and Clinical Pharmacology, 28(2): 221-229	Nicht E3

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(8)	Eriksson, J. W.; Bodegard, J.; Nathanson, D.; Thuresson, M.; Nystrom, T.Norhammar, A.. 2016. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. Diabetes Research and Clinical Practice, 117: 39-47	Nicht E2
(9)	Furumoto, T.; Oba, K.; Tsutsui, H.; Takano, Y.; Koyanagawa, N.; Miyoshi, A.; Yamamoto, K.; Yamamoto, C.; Tajima, N.; Kameda, H.; Nakagaki, O.; Nagai, S.; Kondo, T.; Miyoshi, H.; Atsumi, T.; Takashina, C.; Watanabe, T.; Ohira, H.; Cho, K. Y.; Nomoto, H.; Endo, M.; Kamoshima, H.; Inoue, A.; Ono, Y.; Hagiwara, S.; Misawa, K.; Tsuchida, K.; Manda, N.; Kurihara, Y.; Aoki, S.Perfield, J. W.. 2016. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo athero-incretin study 1 (SAIS1). PLoS ONE, 11 (10) (no pagination)(e0164255)	Nicht E2
(10)	Green J. B., Bethel M. A., Armstrong P. W., Buse J. B., Engel S. S., Garg J., Josse R., Kaufman K. D., Koglin J., Korn S., Lachin J. M., McGuire D. K., Pencina M. J., Standl E., Stein P. P., Suryawanshi S., Van de Werf F., Peterson E. D., Holman R. R. and Group T. S.. 2015. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.[Erratum appears in N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):586; PMID: 26182233]. New England Journal of Medicine, 373(3): 232-42	Nicht E3
(11)	Hermansen K., Kipnes M., Luo E., Fanurik D., Khatami H. and Stein P.. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9(5): 733-745	Nicht E1
(12)	Holman R.. 2009. DRN251 (TECOS). A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. ,	Nicht E7
(13)	Kala, P.; Jamuna Rani, R.Kumar, J. S.. 2017. A comparative study of efficacy and safety among metformin with sitagliptin, metformin with voglibose, and metformin with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 10(12): 313-316	Nicht E6
(14)	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 E3
(15)	Maruhashi, T.; Higashi, Y.; Kihara, Y.; Yamada, H.; Sata, M.; Ueda, S.; Odawara, M.; Terauchi, Y.; Dai, K.; Ohno, J.; Iida, M.; Sano, H.; Tomiyama, H.; Inoue, T.; Tanaka, A.; Murohara, T.; Node, K.Investigators, P. S.. 2016. Long-term effect of sitagliptin on endothelial function in type 2 diabetes: a sub-analysis of the PROLOGUE study. Cardiovascular Diabetology, 15(1): 134	Nicht E1

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(16)	Nauck M., Weinstock R. S., Umpierrez G. E., Guerci B., Skrivanek Z. and Milicevic Z.. 2015. Erratum: efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care 2014;37:2149-2158.[Erratum for Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2149-58; PMID: 24742660]. Diabetes Care, 38(3): 538	Nicht E3
(17)	Scheen A. J. and Paquot N.. 2015. TECOS: Confirmation of thecardiovascularsafety of sitaliptin. [French] L'etude Clinique Du Mois Tecos : Confirmation de la securite cardiovasculaire de la sitagliptine. Revue Medicale de Liege, 70(10): 511-516	Nicht E5
(18)	Spinar J., Spinarova L. and Vitovec J.. 2015. The TECOS study - The effect of sitagliptin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. [Czech] Studie TECOS - Efekt sitagliptinu na kardiovaskularni prihody u diabtes mellitus 2. Typu. Kardiologicka Revue, 17(3): 257-261	Nicht E3
(19)	Srivastava S. S. G. N. K. P. R.. 2012. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. Journal of the Association of Physicians of India, 60: 27-30	Nicht E6
(20)	St. Onge E. L., Miller S. and Clements E.. 2012. Sitagliptin/metformin (Janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus. P and T, 37(12): 699-708	Nicht E5
(21)	Tamez-Perez, H. E.. 2015. Efficacy and safety of initial treatment with glimpeiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. Revista medica del instituto mexicano del seguro social, 53(2): 142-148	Nicht E1
(22)	Terauchi, Y.; Yamada, Y.; Ishida, H.; Ohsugi, M.; Kitaoka, M.; Satoh, J.; Yabe, D.; Shihara, N.Seino, Y.. 2017. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged >= 60 years (START-J trial). Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(8): 1188-1192	Nicht E1
(23)	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.. 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) (no pagination)(63)	Nicht E1
(24)	Zang, L.; Liu, Y.; Geng, J.; Luo, Y.; Bian, F.; Lv, X.; Yang, J.; Liu, J.; Peng, Y.; Li, Y.; Sun, Y.; Bosch-Traberg, H.Mu, Y.. 2016. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomized, active comparator clinical trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(8): 803-811	Nicht E1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1)	Holman, R.. 2009. DRN251 (TECOS). A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control.	Nicht E7
(2)	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 E4
(3)	Kvapil, M.. 2016. The role of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes based on the results of the TECOS study. [Czech]. Kardiologicka Revue, 18(1): 52-54	Nicht E7
(4)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2017. Dose-Dependent Effect of Sitagliptin on Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Treatment: A Post Hoc Analysis. Diabetes Therapy, 8(5): 1135-1146	Nicht E4
(5)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Onuma, T.; Kuribayashi, N.; Osonoi, T.; Kaneto, H.; Kosugi, K.; Umayahara, Y.; Yamamoto, T.; Matsumoto, K.; Yokoyama, H.; Tsugawa, M.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2016. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): A randomized controlled trial. Diabetes Care, 39(3): 455-464	Nicht E4
(6)	Oyama, J.; Murohara, T.; Kitakaze, M.; Ishizu, T.; Sato, Y.; Kitagawa, K.; Kamiya, H.; Ajioka, M.; Ishihara, M.; Dai, K.; Nanasato, M.; Sata, M.; Maemura, K.; Tomiyama, H.; Higashi, Y.; Kaku, K.; Yamada, H.; Matsuhisa, M.; Yamashita, K.; Bando, Y. K.; Kashihara, N.; Ueda, S.; Inoue, T.; Tanaka, A.; Node, K.Investigators, P. S.. 2016. The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. PLoS Medicine / Public Library of Science, 13(6): e1002051	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(7)	Pagidipati, N. J.; Navar, A. M.; Pieper, K. S.; Green, J. B.; Bethel, M. A.; Armstrong, P. W.; Josse, R. G.; McGuire, D. K.; Lokhnygina, Y.; Cornel, J. H.; Halvorsen, S.; Strandberg, T. E.; Delibasi, T.; Holman, R. R.Peterson, E. D.. 2017. Secondary prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: International insights from the TECOS trial (trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin). Circulation, 136(13): 1193-1203	Nicht E4
(8)	Scheen, A. J.Paquot, N.. 2015. TECOS: Confirmation of thecardiovascularsafety of sitaliptin. [French]. Revue Medicale de Liege, 70(10): 511-516	Nicht E7
(9)	Spinar, J.; Spinarova, L.Vitovec, J.. 2015. The TECOS study - The effect of sitagliptin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. [Czech]. Kardiologicka Revue, 17(3): 257-261	Nicht E7
(10)	Tomiyama, H.; Miwa, T.; Kan, K.; Matsuhisa, M.; Kamiya, H.; Nanasato, M.; Kitano, T.; Sano, H.; Ohno, J.; Iida, M.; Sata, M.; Yamada, H.; Maemura, K.; Tanaka, A.; Murohara, T.Node, K.. 2016. Impact of glycemic control with sitagliptin on the 2-year progression of arterial stiffness: A sub-analysis of the PROLOGUE study. Cardiovascular Diabetology, 15 (1) (no pagination)(150)	Nicht E4
(11)	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.. 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) (no pagination)(63)	Nicht E4

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1)	Anonymous. 2016. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 contribute to decreased food intake after Roux-en-Y gastric bypass surgery. International Journal of Obesity., 30	Nicht E4
(2)	Anonymous. 2016. GLP-1-Based Therapies Have No Microvascular Effects in Type 2 Diabetes Mellitus: An Acute and 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology., 25	Nicht E4
(3)	Anonymous. 2016. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. Journal of Diabetes, 8(5): 701-711	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(4)	Anonymous. 2016. Feedback suppression of meal-induced glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion mediated through elevations in intact GLP-1 caused by dipeptidyl peptidase-4 inhibition: A randomized, prospective comparison of sitagliptin and vildagliptin treatment. Diabetes, Obesity and Metabolism.,	Nicht E4
(5)	Anonymous. 2016. Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: A multicenter randomized double-blind study. Journal of Diabetes.,	Nicht E4
(6)	Anonymous. 2016. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA cardiology, 1(2): 126-135	Nicht E4
(7)	Anonymous. 2016. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetology and metabolic syndrome, 8(1)	Nicht E4
(8)	Anonymous. 2016. Sitagliptin versus saxagliptin in decompensated type 2 diabetes mellitus patients. Italian journal of medicine, 10(1): 36-41	Nicht E4
(9)	Anonymous. 2017. 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, obesity & metabolism,	DUPLIKAT
(10)	Aaboe, K.; Akram, S.; Deacon, C. F.; Holst, J. J.; Madsbad, S.Krarup, T.. 2015. Restoration of the insulinotropic effect of glucose-dependent insulinotropic polypeptide contributes to the antidiabetic effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(1): 74-81	Nicht E4
(11)	Aaboe, K.; Knop, F. K.; Vilsboll, T.; Deacon, C. F.; Holst, J. J.; Madsbad, S.Krarup, T.. 2010. Twelve weeks treatment with the DPP-4 inhibitor, sitagliptin, prevents degradation of peptide YY and improves glucose and non-glucose induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(4): 323-333	Nicht E4
(12)	Abe, M.; Ito, H.; Togane, M.; Takeuchi, Y.; Mifune, M.; Kato, T.; Kasagawa, S.; Kurokawa, M.; Taniguchi, O.; Ryu, M.Wakao, N.. 2013. Effects of sitagliptin based on the type of initiation in patients with type 2 diabetes mellitus. [Japanese]. Therapeutic Research, 34(6): 771-780	Nicht E4
(13)	Abid, R.Zahid, M.. 2013. To compare the hypoglycaemic effect of sitagliptin/ metformin combination vs glimiperide in type II diabetes patients during Ramadan. Medical Forum Monthly, 24(10): 43-46	Nicht E4
(14)	Ahren, B.; Atkin, S. L.; Charpentier, G.; Warren, M. L.; Wilding, J. P. H.; Birch, S.; Holst, A. G.Leiter, L. A.. 2018. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. Diabetes, Obesity & Metabolism, 15: 15	Nicht E4
(15)	Ahren, B.; Johnson, S. L.; Stewart, M.; Cirkel, D. T.; Yang, F.; Perry, C.Feinglos, M. N.. 2014. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes Care, 37(8): 2141-2148	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(16)	Ahren, B.; Masmiquel, L.; Kumar, H.; Sargin, M.; Karsbol, J. D.; Jacobsen, S. H.Chow, F.. 2017. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 5(5): 341-354	Nicht E2
(17)	Akiyama, Y.; Morita-Ohkubo, T.; Oshitani, N.; Ohno, Y.; Aso, Y.; Inukai, T.; Kakei, M.; Kawakami, M.; Awata, T.; Katayama, S.Matsuda, M.. 2016. Decreased glucagon levels and decreased insulin secretion after sitagliptin versus mitiglinide administration with similar glycemic levels following an oral glucose load: a randomized crossover pharmaceutical mechanistic study. Diabetology International, 7(1): 25-33	Nicht E4
(18)	Al Hussona, A. M.; Abu-Raghif, A. R.Al Ghazi, M. A.. 2017. Effects of metformin alone and in combination with sitagliptin on oxidative stress and proinflammatory markers in patients with diabetes mellitus type-2. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 42(1): 185-190	Nicht E4
(19)	Alba, M.; Ahren, B.; Inzucchi, S. E.; Guan, Y.; Mallick, M.; Xu, L.; O'Neill, E. A.; Williams-Herman, D. E.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(12): 1101-1110	Nicht E4
(20)	Alba, M.; Sheng, D.; Guan, Y.; Williams-Herman, D.; Larson, P.; Sachs, J. R.; Thornberry, N.; Herman, G.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2009. Sitagliptin 100 mg daily effect on DPP-4 inhibition and compound-specific glycemic improvement. Current Medical Research and Opinion, 25(10): 2507-2514	Nicht E4
(21)	Albai, O.; Timar, B.; Diaconu, L.Timar, R.. 2012. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, a new option for the management of type 2 diabetes mellitus. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, 19(4): 343-351	Nicht E4
(22)	Alfredsson, J.; Green, J. B.; Stevens, S. R.; Reed, S. D.; Armstrong, P. W.; Angelyn Bethel, M.; Engel, S. S.; McGuire, D. K.; Van de Werf, F.; Hramiak, I.; White, H. D.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Group, T. S.. 2018. Sex differences in management and outcomes of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: A report from TECOS. Diabetes, Obesity & Metabolism, 19: 19	Nicht E4
(23)	Al-Kattan, Z. M. T.; Al-Youzbaki, W. B.Ahmed, Y. B.. 2017. Evaluation of glycemic control and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus treated by sitagliptin in a triple therapy with other antidiabetic drugs. Pharmacie Globale, 8(3): 62-70	Nicht E4
(24)	Ametov, A. S.Gusenbekova, D. G.. 2014. [Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus]. [Russian]. Terapevticheskii arkhiv, 86(8): 85-89	Nicht E4
(25)	Ametov, A. S.Gusenbekova, D. G.. 2015. The role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in fat metabolism in patients with type 2 diabetes and obesity. [Russian]. Diabetes Mellitus, 18(3): 85-92	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(26)	Amin, N. B.; Aggarwal, N.; Pall, D.; Paragh, G.; Denney, W. S.; Le, V.; Riggs, M.Calle, R. A.. 2015. Two dose-ranging studies with PF-04937319, a systemic partial activator of glucokinase, as add-on therapy to metformin in adults with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(8): 751-759	Nicht E4
(27)	Amin, N. B.; Wang, X.; Jain, S. M.; Lee, D. S.; Nucci, G.Rusnak, J. M.. 2015. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(6): 591-598	Nicht E4
(28)	Andel, M.; Skrha, P.; Kraml, P.; Potockova, J.; Hoffmanova, I.; Silhova, E.; Fontana, J.; Richterova, A.; Gadiredi, M.; Busek, P.; Sromova, L.Sedo, A.. 2016. [Annual monitoring of side effects of administering sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus]. Vnitrni Lekarstvi, 62(6): 455-61	Nicht E4
(29)	Ando, K.; Nishimura, R.; Seo, C.; Tsujino, D.; Sakamoto, M.Utsunomiya, K.. 2014. Comparing postprandial efficacy in type 2 diabetic patients receiving mitiglinide and sitagliptin by using continuous glucose monitoring: A pilot study. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15(17): 2479-2485	Nicht E4
(30)	Arai, K.; Maeda, H.; Shirabe, S.; Yamamoto, R.; Kumakura, A.; Yamauchi, M.; Hirao, T.; Hirao, S.Hirao, K.. 2014. Both glimepiride and high-dose metformin are important for sustained glucose lowering in Japanese type 2 diabetes patients on glimepiride-sitagliptin-metformin therapy: subanalysis of a single-center, open-label, randomized study. Diabetes Technology & Therapeutics, 16(7): 442-6	Nicht E4
(31)	Arai, K.; Maeda, H.; Sirabe, S.; Yamamoto, R.; Yamauchi, M.; Hirao, T.; Hirao, S.Hirao, K.. 2013. Glimepiride strongly enhances the glucose-lowering effect in triple oral antidiabetes therapy with sitagliptin and metformin for Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Technology & Therapeutics, 15(4): 335-41	Nicht E4
(32)	Arao, T.; Okada, Y.; Torimoto, K.; Sugai, K.; Otsuka, T.; Kurozumi, A.Tanaka, Y.. 2017. Comparison Between Effectiveness of 100 mg/day Sitagliptin and a Switch to Mitiglinide Calcium Hydrate/Voglibose from 50 mg/day Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes. Journal of Uoeh, 39(1): 1-9	Nicht E4
(33)	Arase, Y.; Kawamura, Y.; Seko, Y.; Kobayashi, M.; Suzuki, F.; Suzuki, Y.; Akuta, N.; Kobayashi, M.; Sezaki, H.; Saito, S.; Hosaka, T.; Ikeda, K.; Kumada, H.; Ohmoto-Sekine, Y.; Hsieh, S. D.; Amakawa, K.; Ogawa, K.; Matsumoto, N.; Iwao, A.; Tsuji, H.; Hara, S.; Mori, Y.; Okubo, M.; Sone, H.Kobayashi, T.. 2013. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology Research, 43(11): 1163-8	Nicht E4
(34)	Arase, Y.; Suzuki, F.; Kobayashi, M.; Suzuki, Y.; Kawamura, Y.; Matsumoto, N.; Akuta, N.; Imai, N.; Kobayashi, M.; Sezaki, H.; Saito, S.; Hosaka, T.; Ikeda, K.; Kumada, H.; Ohmoto, Y.; Amakawa, K.; Tsuji, H.; Hsieh, S. D.Kobayashi, T.. 2011. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Hepatology Research, 41(6): 524-9	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(35)	Aravind, S. R.; Ismail, S. B.; Balamurugan, R.; Gupta, J. B.; Wadhwa, T.; Loh, S. M.; Suryawanshi, S.; Davies, M. J.; Girman, C. J.; Katzeff, H. L.; Radican, L.; Engel, S. S.Wolthers, T.. 2012. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: A randomized, pragmatic study. Current Medical Research and Opinion, 28(8): 1289-1296	Nicht E4
(36)	Arechavaleta, R.; Seck, T.; Chen, Y.; Krobot, K. J.; O'Neill, E. A.; Duran, L.; Kaufman, K. D.; Williams-Herman, D.Goldstein, B. J.. 2010. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(2): 160-168	Nicht E4
(37)	Arjona Ferreira, J. C.; Corry, D.; Mogensen, C. E.; Sloan, L.; Xu, L.; Golm, G. T.; Gonzalez, E. J.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: A 54-week randomized trial. American Journal of Kidney Diseases, 61(4): 579-587	Nicht E8
(38)	Arjona Ferreira, J. C.; Marre, M.; Barzilai, N.; Guo, H.; Golm, G. T.; Sisk, C. M.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes andmoderate-to-severe chronic renal insufficiency. Diabetes Care, 36(5): 1067-1073	Nicht E4
(39)	Arnetz, L.; Hage, C.; Ekberg, N. R.; Alvarsson, M.; Brismar, K.; Norhammar, A.Mellbin, L.. 2015. Improved glycemic control due to sitagliptin is not related to cortisol or the surrogate marker IGFBP-1 for hepatic insulin sensitivity. Growth Hormone and IGF Research, 25(6): 298-303	Nicht E4
(40)	Arnolds, S.; Dellweg, S.; Clair, J.; Dain, M. P.; Nauck, M. A.; Rave, K.Kapitza, C.. 2010. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: A proof-of-concept study. Diabetes Care, 33(7): 1509-1515	Nicht E4
(41)	Arturi, F.; Succurro, E.; Miceli, S.; Cloro, C.; Ruffo, M.; Maio, R.; Perticone, M.; Sesti, G.Perticone, F.. 2017. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. Endocrine, 57(3): 464-473	Nicht E4
(42)	Asai, S.; Ohta, A.; Kato, H.; Sada, Y.; Nagai, Y.; Kondo, A.; Sasaoka, T.Tanaka, Y.. 2014. Effect of sitagliptin on glycemic control and beta cell function in japanese patients given basal-supported oral therapy for type 2 diabetes. Endocrine Journal, 61(12): 1213-1220	Nicht E4
(43)	Asakawa, M.; Mitsui, H.; Akihisa, M.; Sekine, T.; Niitsu, Y.; Kobayashi, A.; Miyake, A.; Hashimoto, N.; Kawamura, M.Ogawa, Y.. 2015. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of diabetes mellitus complicated by chronic liver injury. Springerplus, 4: 346	Nicht E4
(44)	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 E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(45)	Aschner, P.; Katzeff, H. L.; Guo, H.; Sunga, S.; Williams-Herman, D.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2010. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(3): 252-261	Nicht E4
(46)	Aschner, P.; Kipnes, M. S.; Lunceford, J. K.; Sanchez, M.; Mickel, C.Williams-Herman, D. E.. 2006. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 29(12): 2632-2637	Nicht E4
(47)	Aso, Y.; Fukushima, M.; Sagara, M.; Jojima, T.; Iijima, T.; Suzuki, K.; Momobayashi, A.; Kasai, K.Inukai, T.. 2015. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, alters the subsets of circulating CD4+ T cells in patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 110(3): 250-256	Nicht E4
(48)	Aso, Y.; Jojima, T.; Iijima, T.; Suzuki, K.; Terasawa, T.; Fukushima, M.; Momobayashi, A.; Hara, K.; Takebayashi, K.; Kasai, K.Inukai, T.. 2015. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, increases the number of circulating CD34⁺CXCR4⁺ cells in patients with type 2 diabetes. Endocrine, 50(3): 659-664	Nicht E4
(49)	Aso, Y.; Ozeki, N.; Terasawa, T.; Naruse, R.; Hara, K.; Suetsugu, M.; Takebayashi, K.; Shibazaki, M.; Haruki, K.; Morita, K.Inukai, T.. 2012. Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. Translational Research, 159(1): 25-31	Nicht E4
(50)	Asti, A.; D'Alessandro, A.; Zito, F. P.; Nardi, S.; Sarnelli, G.; Maresca, G.D'Alessandro, G.. 2016. Sitagliptin versus saxagliptin in decompensated type 2 diabetes mellitus patients. Italian Journal of Medicine, 10(1): 36-41	Nicht E4
(51)	Aulinger, B. A.; Bedorf, A.; Kutscherauer, G.; De Heer, J.; Holst, J. J.; Goke, B.Schirra, J.. 2014. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsulinar axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and glp-1 receptor blockade. Diabetes, 63(3): 1079-1092	Nicht E4
(52)	Ayaori, M.; Iwakami, N.; Uto-Kondo, H.; Sato, H.; Sasaki, M.; Komatsu, T.; Iizuka, M.; Takiguchi, S.; Yakushiji, E.; Nakaya, K.; Yogo, M.; Ogura, M.; Takase, B.; Murakami, T.Ikewaki, K.. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. Journal of the American Heart Association, 2 (1) (no pagination)(e003277)	Nicht E4
(53)	Ba, J.; Han, P.; Yuan, G.; Mo, Z.; Pan, C.; Wu, F.; Xu, L.; Hanson, M. E.; Engel, S. S.Shankar, R. R.. 2017. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. Journal of Diabetes, 9(7): 667-676	Nicht E4
(54)	Bae, J.; Lee, M. J.; Choe, E. Y.; Jung, C. H.; Wang, H. J.; Kim, M. S.; Kim, Y. S.; Park, J. Y.Kang, E. S.. 2016. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hyperglycemia and Blood Cyclosporine Levels in Renal Transplant Patients with Diabetes: A Pilot Study. Endocrinology and Metabolism, 31(1): 161-7	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(55)	Bai, X.; Li, X.; Li, A.; Wu, L.; Wang, F.; Geng, J.; Liu, J.Bai, X.. 2017. Effect of the monotherapy of sitagliptin on glycemic control of patients with type 2 diabetes in different duration. Diabetes & Metabolic Syndrome, 11 Suppl 2: S821-S825	Nicht E4
(56)	Bailey, R. A.; Damaraju, C. V.; Martin, S. C.; Meininger, G. E.; Rupnow, M. F.Blonde, L.. 2014. Attainment of diabetes-related quality measures with canagliflozin versus sitagliptin. American Journal of Managed Care, 20(1 Suppl): s16-24	Nicht E4
(57)	Bailey, R. A.; Vijapurkar, U.; Meininger, G.; Rupnow, M. F.Blonde, L.. 2015. Diabetes-Related Composite Quality End Point Attainment: Canagliflozin Versus Sitagliptin Based on a Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. Clinical Therapeutics, 37(5): 1045-54	Nicht E4
(58)	Bailey, R. A.; Vijapurkar, U.; Meininger, G. E.; Rupnow, M. F.Blonde, L.. 2014. Diabetes-related quality measure attainment: canagliflozin versus sitagliptin based on a pooled analysis of 2 clinical trials. The American journal of managed care, 20(13 Supplement): s296-s305	Nicht E4
(59)	Bailey, T. S.; Takacs, R.; Tinahones, F. J.; Rao, P. V.; Tsoukas, G. M.; Thomsen, A. B.; Kaltoft, M. S.Maislos, M.. 2016. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(12): 1191-1198	Nicht E4
(60)	Bajaj, H. S.; Ye, C.; Jain, E.; Venn, K.; Stein, E.Aronson, R.. 2018. Glycemic Improvement with a Fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with Type 2 diabetes (GIFT study). Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(1): 195-199	Nicht E4
(61)	Baksh, S. N.; McAdams-DeMarco, M.; Segal, J. B.Alexander, G. C.. 2018. Cardiovascular safety signals with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A disproportionality analysis among high-risk patients. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 27(6): 660-667	Nicht E4
(62)	Bando, Y.; Ishikura, K.; Kanehara, H.; Aoki, K.; Hisada, A.; Toya, D.Tanaka, N.. 2013. Determinants of the HbA1c-lowering effect of sitagliptin when added to ongoing insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetology International, 4(4): 251-256	Nicht E4
(63)	Bando, Y.; Kanehara, H.; Aoki, K.; Hisada, A.; Toya, D.Tanaka, N.. 2012. Obesity may attenuate the HbA1c-lowering effect of sitagliptin in Japanese type 2 diabetic patients. Journal of Diabetes Investigation, 3(2): 170-174	Nicht E4
(64)	Baranov, O.; Kahle, M.; Deacon, C. F.; Holst, J. J.Nauck, M. A.. 2016. Feedback suppression of meal-induced glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion mediated through elevations in intact GLP-1 caused by dipeptidyl peptidase-4 inhibition: a randomized, prospective comparison of sitagliptin and vildagliptin treatment. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(11): 1100-1109	Nicht E4
(65)	Barbieri, M.; Rizzo, M. R.; Marfella, R.; Boccardi, V.; Esposito, A.; Pansini, A.Paolisso, G.. 2013. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. Atherosclerosis, 227(2): 349-354	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(66)	Barros, J. I.; Fechine, F. V.; Montenegro Junior, R. M.; Vale, O. C.; Fernandes, V. O.; Souza, M. H.; Cunha, G. H.; Moraes, M. O.; d'Alva, C. B.Moraes, M. E.. 2014. Effect of treatment with sitagliptin on somatosensory-evoked potentials and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia, 58(4): 369-376	Nicht E4
(67)	Barzilai, N.; Guo, H.; Mahoney, E. M.; Caporossi, S.; Golm, G. T.; Langdon, R. B.; Williams-Herman, D.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.; Goldstein, B. J.Steinberg, H.. 2011. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Current Medical Research and Opinion, 27(5): 1049-1058	Nicht E4
(68)	Beljic-Zivkovic, T.; Marjanovic-Petkovic, M.; Vuksanovic, M.; Soldatovic, I.; Kanlic, D.Topalov, D.. 2016. The effect of combination therapy of insulin glargine, metformin, and sitagliptin on insulin secretion, insulin resistance, and metabolic parameters in obese subjects with type 2 diabetes. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 144(9-10): 497-502	Nicht E4
(69)	Benford, M.; Milligan, G.; Pike, J.; Anderson, P.; Piercy, J.Fermer, S.. 2012. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: Real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. Advances in Therapy, 29(1): 26-40	Nicht E4
(70)	Bennett, D.; Dave, S.; Sakaguchi, M.; Chang, C. H.Dolin, P.. 2016. Association between therapy with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and risk of ileus: a cohort study. Diabetology International, 7(4): 375-383	Nicht E4
(71)	Berg, J. K.; Shenouda, S. K.; Heilmann, C. R.; Gray, A. L.Holcombe, J. H.. 2011. Effects of exenatide twice daily versus sitagliptin on 24-h glucose, glucoregulatory and hormonal measures: A randomized, double-blind, crossover study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(11): 982-989	Nicht E4
(72)	Bergenstal, R. M.; Forti, A.; Chiasson, J. L.; Woloschak, M.; Boldrin, M.Balena, R.. 2012. Efficacy and safety of taspoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-Emerge 4 Trial). Diabetes Therapy, 3(1): 1-19	Nicht E4
(73)	Bergenstal, R. M.; Wysham, C.; MacConell, L.; Malloy, J.; Walsh, B.; Yan, P.; Wilhelm, K.; Malone, J.Porter, L. E.. 2010. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): A randomised trial. The Lancet, 376(9739): 431-439	Nicht E4
(74)	Bergman, A. J.; Cote, J.; Yi, B.; Marbury, T.; Swan, S. K.; Smith, W.; Gottesdiener, K.; Wagner, J.Herman, G. A.. 2007. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. Diabetes Care, 30(7): 1862-4	Nicht E4
(75)	Best, J. H.; Rubin, R. R.; Peyrot, M.; Li, Y.; Yan, P.; Malloy, J.Garrison, L. P.. 2011. Weight-related quality of life, health utility, psychological well-being, and satisfaction with exenatide once weekly compared with sitagliptin or pioglitazone after 26 weeks of treatment. Diabetes Care, 34(2): 314-319	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(76)	Bethel, M. A.; Engel, S. S.; Green, J. B.; Huang, Z.; Josse, R. G.; Kaufman, K. D.; Standl, E.; Suryawanshi, S.; Van de Werf, F.; McGuire, D. K.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Group, T. S.. 2017. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Care, 40(4): 494-501	Nicht E4
(77)	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.; 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	Nicht E4
(78)	Blau, J. E.; Tella, S. H.; Taylor, S. I.Rother, K. I.. 2017. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 33 (8) (no pagination)(e2924)	Nicht E5
(79)	Bloomgarden, Z. T.; Tunceli, K.; Liu, J.; Brodovicz, K. G.; Mavros, P.; Engel, S. S.; Radican, L.; Chen, Y.; Rajpathak, S.; Qiu, Y.; Brudi, P.Fonseca, V.. 2017. Adherence, persistence, and treatment discontinuation with sitagliptin compared with sulfonylureas as add-ons to metformin: A retrospective cohort database study. Journal of Diabetes, 9(7): 677-688	Nicht E4
(80)	Boerner, B. P.; Miles, C. D.Shivaswamy, V.. 2014. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. International Journal of Endocrinology, 2014 (no pagination)(617638)	Nicht E4
(81)	Bouchi, R.; Fukuda, T.; Takeuchi, T.; Nakano, Y.; Murakami, M.; Minami, I.; Izumiyama, H.; Hashimoto, K.; Yoshimoto, T.Ogawa, Y.. 2018. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 34 (2) (no pagination)(e2957)	Nicht E4
(82)	Brazg, R.; Xu, L.; Dalla Man, C.; Cobelli, C.; Thomas, K.Stein, P.. 2007. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9(2): 186-193	Nicht E4
(83)	Brenner, C.; Adrion, C.; Grabmaier, U.; Theisen, D.; Von Ziegler, F.; Leber, A.; Becker, A.; Sohn, H. Y.; Hoffmann, E.; Mansmann, U.; Steinbeck, G.; Franz, W. M.Theiss, H. D.. 2016. Sitagliptin plus granulocyte colony-stimulating factor in patients suffering from acute myocardial infarction: A double-blind, randomized placebo-controlled trial of efficacy and safety (SITAGRAMI trial). International Journal of Cardiology, 205: 23-30	Nicht E4
(84)	Brodovicz, K. G.; Chen, Y.; Liu, Z.; Ritchey, M. E.; Liao, J.Engel, S. S.. 2015. Characterization of Sitagliptin Use in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease by Cross-Sectional Analysis of a Medical Insurance Claims Database. Diabetes Therapy, 6(4): 627-634	Nicht E4
(85)	Brodovicz, K. G.; Kou, T. D.; Alexander, C. M.; O'Neill, E. A.; Senderak, M.; Engel, S. S.Girman, C. J.. 2013. Recent trends in the characteristics of patients prescribed sitagliptin and other oral antihyperglycaemic agents in a large U.S. claims database. International Journal of Clinical Practice, 67(5): 449-454	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(86)	Bron, M.; Ayyagari, R.; Sharma, H.; Chen, K.; Bozas, A.Wu, E.. 2014. Management of patients using combination therapy with pioglitazone and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: An analysis of initial versus sequential combination therapy. Postgraduate Medicine, 126(3): 47-55	Nicht E4
(87)	Brown, A. L.; Sainsbury, C. R.; Fenelon, C.; Mullen, A. B.Jones, G. C.. 2014. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in routine clinical practice: Experiences from a Scottish teaching hospital. British Journal of Diabetes and Vascular Disease, 14(4): 134-137	Nicht E4
(88)	Buiu, C.; Avram, S.; Duda-Seiman, D.; Milac, A. L.; Duda-Seiman, C.; Pacureanu, L.Borcan, F.. 2014. More effective DPP4 inhibitors as antidiabetics based on sitagliptin applied QSAR and clinical methods. Current Computer-Aided Drug Design, 10(3): 237-249	Nicht E4
(89)	Buonaiuto, G.; De Mori, V.; Braus, A.; Balini, A.; Berzi, D.; Carpinteri, R.; Forloni, F.; Meregalli, G.; Ronco, G. L.Bossi, A. C.. 2016. PERS&O (PERsistent sitagliptin treatment & outcomes): Observational retrospective study on cardiovascular risk evolution in patients with type 2 diabetes on persistent sitagliptin treatment. BMJ Open Diabetes Research and Care, 4 (1) (no pagination)(e000216)	Nicht E4
(90)	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.Group, T. S.. 2017. Pancreatic Safety of Sitagliptin in the TECOS Study. Diabetes Care, 40(2): 164-170	Nicht E4
(91)	Busek, P.; Vanickova, Z.; Hrabal, P.; Brabec, M.; Fric, P.; Zavoral, M.; Skrha, J.; Kmochova, K.; Laclav, M.; Bunganic, B.; Augustyns, K.; Van Der Veken, P.Sedo, A.. 2016. Increased tissue and circulating levels of dipeptidyl peptidase-IV enzymatic activity in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatology, 16(5): 829-838	Nicht E4
(92)	Butaeva, S. G.; Ametov, A. S.; Bugrov, A. V.Dolgov, V. V.. 2017. [Glycemic variability and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus during combined glucose-lowering therapy]. Terapevticheskii Arkhiv, 89(10): 36-39	Nicht E4
(93)	Butaeva, S. G.; Ametov, A. S.; Bugrov, A. V.Dolgov, V. V.. 2017. Glycemic variability and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus during combined glucose-lowering therapy. [Russian]. Terapevticheskii arkhiv, 89(10): 36-39	Nicht E4
(94)	Cai, B.; Katz, L.; Alexander, C. M.; Williams-Herman, D.Girman, C. J.. 2010. Characteristics of patients prescribed sitagliptin and other oral antihyperglycaemic agents in a large US claims database. International Journal of Clinical Practice, 64(12): 1601-1608	Nicht E4
(95)	Cai, J.; Delahanty, L. M.; Akapame, S.; Slee, A.Traina, S.. 2018. Impact of Canagliflozin Treatment on Health-Related Quality of Life among People with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes from Randomized Controlled Trials. The Patient: Patient Centered Outcomes Research, 08: 08	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(96)	Cai, J.; Divino, V.Burudpakdee, C.. 2017. Adherence and persistence in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiating canagliflozin, dapagliflozin, dpp-4s, or glp-1s in the United States. Current Medical Research and Opinion, 33(7): 1317-1328	Nicht E4
(97)	Cai, J.; Wang, Y.; Baser, O.; Xie, L.Chow, W.. 2016. Comparative persistence and adherence with newer anti-hyperglycemic agents to treat patients with type 2 diabetes in the United States. Journal of Medical Economics, 19(12): 1175-1186	Nicht E4
(98)	Cao, X. H.Zhang, X. X.. 2015. Acarbose in combination with sitagliptin phosphate for treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Curative efficacy and effect on intestinal microflora. [Chinese]. World Chinese Journal of Digestology, 23(15): 2507-2511	Nicht E4
(99)	Cao, Y.; Gao, F.; Zhang, Q.; Xu, L.; Wan, Q.; Li, W.; Li, J.; Wang, L.Xue, Y.. 2017. Efficacy and safety of coadministration of sitagliptin with insulin glargine in type 2 diabetes. Journal of Diabetes, 9(5): 502-509	Nicht E4
(100)	Carls, G. S.; Tan, R.; Zhu, J. Y.; Tuttle, E.; Yee, J.; Edelman, S. V.Polonsky, W. H.. 2017. Real-world weight change among patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and sulfonylureas for type 2 diabetes and the influence of medication adherence. Obesity Science and Practice, 3(3): 342-351	Nicht E4
(101)	Chan, J. C.; Aschner, P.; Owens, D. R.; Picard, S.; Vincent, M.; Dain, M. P.; Pilorget, V.; Loizeau, V.; Echtay, A.Fonseca, V.. 2015. Triple combination of insulin glargine, sitagliptin and metformin in type 2 diabetes: the EASIE post-hoc analysis and extension trial. Journal of Diabetes & its Complications, 29(1): 134-41	Nicht E4
(102)	Chan, J. C.; Scott, R.; Arjona Ferreira, J. C.; Sheng, D.; Gonzalez, E.; Davies, M. J.; Stein, P. P.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.Williams-Herman, D.. 2008. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. Diabetes, Obesity & Metabolism, 10(7): 545-55	Nicht E8
(103)	Chang, C. H.; Chang, Y. C.; Lin, J. W.; Caffrey, J. L.; Wu, L. C.; Lai, M. S.Chuang, L. M.. 2016. No increased risk of hospitalization for heart failure for patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Taiwan. International Journal of Cardiology, 220: 14-20	Nicht E4
(104)	Chang, C. H.; Lin, J. W.; Chen, S. T.; Lai, M. S.; Chuang, L. M.Chang, Y. C.. 2016. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use is not associated with acute pancreatitis in high-risk type 2 diabetic patients a nationwide cohort study. Medicine (United States), 95(7): e2603	Nicht E4
(105)	Chang, C. Y.; Yeh, Y. H.; Chan, Y. H.; Liu, J. R.; Chang, S. H.; Lee, H. F.; Wu, L. S.; Yen, K. C.; Kuo, C. T.See, L. C.. 2017. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study in Taiwan. Cardiovascular Diabetology, 16 (1) (no pagination)(159)	Nicht E4
(106)	Chang, H. Y.; Hsieh, C. F.; Singh, S.; Tang, W.; Chiang, Y. T.Huang, W. F.. 2015. Anti-diabetic therapies and the risk of acute pancreatitis: A nationwide retrospective cohort study from Taiwan. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 24(6): 567-575	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(107)	Chao, C. T.; Wang, J.; Wu, H. Y.; Chien, K. L.Hung, K. Y.. 2017. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor use is associated with a lower risk of incident acute kidney injury in patients with diabetes. Oncotarget, 8(32): 53028-53040	Nicht E4
(108)	Charbonnel, B.; Karasik, A.; Liu, J.; Wu, M.Meininger, G.. 2006. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care, 29(12): 2638-2643	Nicht E4
(109)	Charbonnel, B.; Steinberg, H.; Eymard, E.; Xu, L.; Thakkar, P.; Prabhu, V.; Davies, M. J.Engel, S. S.. 2013. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: A randomised clinical trial. Diabetologia, 56(7): 1503-1511	Nicht E4
(110)	Chawla, S.; Kaushik, N.; Singh, N. P.; Ghosh, R. K.Saxena, A.. 2013. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 4(1): 27-32	Nicht E4
(111)	Chen, D. Y.; Wang, S. H.; Mao, C. T.; Tsai, M. L.; Lin, Y. S.; Chou, C. C.; Wen, M. S.; Wang, C. C.; Hsieh, I. C.; Hung, K. C.Chen, T. H.. 2015. Sitagliptin and cardiovascular outcomes in diabetic patients with chronic kidney disease and acute myocardial infarction: A nationwide cohort study. International Journal of Cardiology, 181: 200-206	Nicht E4
(112)	Chen, D. Y.; Wang, S. H.; Mao, C. T.; Tsai, M. L.; Lin, Y. S.; Su, F. C.; Chou, C. C.; Wen, M. S.; Wang, C. C.; Hsieh, I. C.; Hung, K. C.; Cherng, W. J.Chen, T. H.. 2015. Sitagliptin after ischemic stroke in type 2 diabetic patients: A nationwide cohort study. Medicine (United States), 94 (28) (no pagination)(e1128)	Nicht E4
(113)	Chen, J. F.; Chang, C. M.; Kuo, M. C.; Tung, S. C.; Tsao, C. F.Tsai, C. J.. 2016. Impact of baseline body mass index status on glucose lowering and weight change during sitagliptin treatment for type 2 diabetics. Diabetes Research and Clinical Practice, 120: 8-14	Nicht E4
(114)	Chen, L.; Chubak, J.; Boudreau, D. M.; Barlow, W. E.; Weiss, N. S.Li, C. I.. 2017. Diabetes treatments and risks of adverse breast cancer outcomes among early-stage breast cancer patients: A SEER-medicare analysis. Cancer Research, 77(21): 6033-6041	Nicht E4
(115)	Chen, S. Y.; Lee, Y. C.; Alas, V.; Greene, M.Brixner, D.. 2013. Outcomes associated with concordance of oral antidiabetic drug treatments to prescribing information in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Journal of Medical Economics, 16(5): 586-595	Nicht E4
(116)	Chen, T. Y.Hsieh, C. J.. 2014. Real-world effectiveness of sitagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Postgraduate Medicine, 126(3): 205-215	Nicht E4
(117)	Chen, Y. W.; Wang, J. S.; Sheu, W. H.; Lin, S. Y.; Lee, I. T.; Song, Y. M.; Fu, C. P.Lee, C. L.. 2017. Hemoglobin glycation index as a useful predictor of therapeutic responses to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. PLoS ONE [Electronic Resource], 12(2): e0171753	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(118)	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 E4
(119)	Choe, E. Y.; Cho, Y.; Choi, Y.; Yun, Y.; Wang, H. J.; Kwon, O.; Lee, B. W.; Ahn, C. W.; Cha, B. S.; Lee, H. C.Kang, E. S.. 2014. The effect of DPP-4 inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. Diabetes and Metabolism Journal, 38(3): 211-219	Nicht E4
(120)	Chou, H. C.; Chen, W. W.Hsiao, F. Y.. 2014. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A population-based nested case-control study. Drug Safety, 37(7): 521-528	Nicht E4
(121)	Chung, H. S.; Lee, M. K.. 2011. Efficacy of sitagliptin when added to ongoing therapy in korean subjects with type 2 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolism Journal, 35(4): 411-7	Nicht E4
(122)	Chung, H. S.; Suh, S.; Kim, M. Y.; Kim, S. K.; Kim, H. K.; Lee, J. I.; Hur, K. Y.; Kim, J. H.; Min, Y. K.; Lee, M. S.; Kim, K. W.; Kim, S. W.; Chung, J. H.Lee, M. K.. 2014. Predictive factors of durability to sitagliptin: Slower reduction of glycated hemoglobin, older age and higher baseline glycated hemoglobin. Journal of Diabetes Investigation, 5(1): 51-59	Nicht E4
(123)	Chung, Y. R.; Park, S. W.; Kim, J. W.; Kim, J. H.Lee, K.. 2016. Protective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. Retina, 36(12): 2357-2363	Nicht E5
(124)	Chwieduk, C. M.. 2011. Sitagliptinmetformin fixed-dose combination: In patients with type 2 diabetes mellitus. Drugs, 71(3): 349-361	Nicht E7
(125)	Clemens, K. K.; Liu, K.; Shariff, S.; Schernthaner, G.; Tangri, N.Garg, A. X.. 2016. Secular trends in antihyperglycaemic medication prescriptions in older adults with diabetes and chronic kidney disease: 2004-2013. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(6): 607-614	Nicht E4
(126)	Clemens, K. K.; McArthur, E.; Fleet, J. L.; Hramiak, I.Garg, A. X.. 2015. The risk of pancreatitis with sitagliptin therapy in older adults: a population-based cohort study. CMAJ open, 3(2): E172-81	Nicht E4
(127)	Cobretti, M. R.; Bowman, B.; Grabarczyk, T.Potter, E.. 2018. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Heart Failure Exacerbation in the Veteran Population: An Observational Study. Pharmacotherapy, 38(3): 334-340	Nicht E4
(128)	Conget, I.; Mauricio, D.; Ortega, R.Detournay, B.. 2016. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus newly treated with GLP-1 receptor agonists (CHADIG Study): A cross-sectional multicentre study in Spain. BMJ Open, 6 (7) (no pagination)(e010197)	Nicht E4
(129)	Cooper, L. B.; Mi, X.; Mentz, R. J.; Green, J. B.; Anstrom, K. J.; Hernandez, A. F.Curtis, L. H.. 2017. Management of newly treated diabetes in Medicare beneficiaries with and without heart failure. Clinical Cardiology, 40(1): 38-45	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(130)	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 E4
(131)	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.Group, T. S.. 2016. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. Diabetes Care, 39(12): 2304-2310	DUPLIKAT
(132)	Cuevas-Ramos, D.; Almeda-Valdes, P.; Meza-Arana, C. E.; Brito-Cordova, G.; Ruiz-Gomez, D. G.; Razo, C.Gomez-Perez, F. J.. 2017. Sitaglitpin phosphate treatment in patients with reactive hypoglycemia secondary to dysinsulinism. Controlled, randomized, double-blind study. Gaceta Medica de Mexico, 153(Supl. 2): S51-S59	Nicht E4
(133)	Cui, J.; Philo, L.; Nguyen, P.; Hofflich, H.; Hernandez, C.; Bettencourt, R.; Richards, L.; Salotti, J.; Bhatt, A.; Hooker, J.; Haufe, W.; Hooker, C.; Brenner, D. A.; Sirlin, C. B.Loomba, R.. 2016. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. Journal of Hepatology, 65(2): 369-376	Nicht E4
(134)	da Silva, G. M.; Nogueira, K. C.; Fukui, R. T.; Correia, M. R.; Dos Santos, R. F.da Silva, M. E.. 2016. Short and Long Term Effects of a DPP-4 Inhibitor Versus Bedtime NPH Insulin as ADD-ON Therapy in Patients with Type 2 Diabetes. Current Pharmaceutical Design, 22(44): 6716-6721	Nicht E4
(135)	Dagogo-Jack, S.; Liu, J.; Eldor, R.; Amorin, G.; Johnson, J.; Hille, D.; Liao, Y.; Huyck, S.; Golm, G.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2017. 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, Obesity and Metabolism.,	Nicht E4
(136)	Dagogo-Jack, S.; Liu, J.; Eldor, R.; Amorin, G.; Johnson, J.; Hille, D.; Liao, Y.; Huyck, S.; Golm, G.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2018. 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, Obesity and Metabolism, 20(3): 530-540	Nicht E4
(137)	Dallumal, R. M.; Chua, S. S.; Wu, D. B. C.Vethakkan, S. R.. 2015. Sitagliptin: Is it effective in routine clinical practice?. International Journal of Endocrinology, 2015 (no pagination)(950571)	Nicht E4
(138)	Davidson, J. A.; Jones-Leone, A.; Wilson, T. H.; Nino, A.; Forero-Schwanhaeuser, S.Reinhardt, R. R.. 2017. Albiglutide efficacy and safety in the Latino/Hispanic subpopulation for the integrated phase III program. Postgraduate Medicine, 129(8): 849-857	Nicht E7
(139)	Davies, M.; Pratley, R.; Hammer, M.; Thomsen, A. B.Cuddihy, R.. 2011. Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. Diabetic Medicine, 28(3): 333-337	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(140)	Davies, M. J.; Merton, K. W.; Vijapurkar, U.; Balis, D. A.Desai, M.. 2017. Canagliflozin improves risk factors of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 10: 47-55	Nicht E4
(141)	Davis, T. M. E.; Mulder, H.; Lokhnygina, Y.; Aschner, P.; Chuang, L. M.; Raffo Grado, C. A.; Standl, E.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2018. Effect of race on the glycaemic response to sitagliptin: Insights from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes, Obesity and Metabolism.,	Nicht E4
(142)	De Block, C. E. M.Van Gaal, L. F.. 2012. Efficacy and safety of exenatide once weekly: An overview of the DURATION trials. Expert Review of Endocrinology and Metabolism, 7(6): 611-623	Nicht E4
(143)	De Souto Barreto, P.; Sanz, C.; Vellas, B.; Lapeyre-Mestre, M.Rolland, Y.. 2014. Drug treatment for diabetes in nursing home residents. Diabetic Medicine, 31(5): 570-576	Nicht E4
(144)	DeFronzo, R. A.; Okerson, T.; Viswanathan, P.; Guan, X.; Holcombe, J. H.MacConell, L.. 2008. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: A randomized, cross-over study. Current Medical Research and Opinion, 24(10): 2943-2952	Nicht E4
(145)	Degli Esposti, L.; Saragoni, S.; Buda, S.Degli Esposti, E.. 2014. Clinical outcomes and health care costs combining metformin with sitagliptin or sulphonylureas or thiazolidinediones in uncontrolled type 2 diabetes patients. Clinicoeconomics & Outcomes Research, 6: 463-72	Nicht E4
(146)	Delfino, M.; Motola, D.; Benini, A.; Franze, G. P.; Barotto, M.; Campi, A.Monda, V. M.. 2014. Incretin-mimetics associated pancreatitis: Evidence from the spontaneous adverse drug reactions reporting in Italy. Expert Opinion on Drug Safety, 13(2): 151-156	Nicht E4
(147)	Demir, S.; Temizkan, S.Sargin, M.. 2016. C-Peptide Levels Predict the Effectiveness of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Therapy. Journal of Diabetes Research, 2016: 4509603	Nicht E4
(148)	Deng, X. L.; Ma, R.; Zhu, H. X.Zhu, J.. 2016. A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease. European journal of gastroenterology & hepatology, (pagination)	Nicht E4
(149)	Denney, W. S.; Denham, D. S.; Riggs, M. R.Amin, N. B.. 2016. Glycemic Effect and Safety of a Systemic, Partial Glucokinase Activator, PF-04937319, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin-A Randomized, Crossover, Active-Controlled Study. Clinical Pharmacology in Drug Development, 5(6): 517-527	Nicht E4
(150)	Derosa, G.; Carbone, A.; D'Angelo, A.; Querci, F.; Fogari, E.; Cicero, A. F.Maffioli, P.. 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and beta-cell function. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 13(17): 2433-2442	Nicht E4
(151)	Derosa, G.; Carbone, A.; D'Angelo, A.; Querci, F.; Fogari, E.; Cicero, A. F.Maffioli, P.. 2013. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. Internal Medicine, 52(19): 2179-87	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(152)	Derosa, G.; Carbone, A.; Franzetti, I.; Querci, F.; Fogari, E.; Bianchi, L.; Bonaventura, A.; Romano, D.; Cicero, A. F.Maffioli, P.. 2012. Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients. Diabetes Research & Clinical Practice, 98(1): 51-60	Nicht E4
(153)	Derosa, G.; Cicero, A. F.; Franzetti, I. G.; Querci, F.; Carbone, A.; Piccinni, M. N.; D'Angelo, A.; Fogari, E.Maffioli, P.. 2013. A randomized, double-blind, comparative therapy evaluating sitagliptin versus glibenclamide in type 2 diabetes patients already treated with pioglitazone and metformin: a 3-year study. Diabetes Technology & Therapeutics, 15(3): 214-22	Nicht E4
(154)	Derosa, G.; Cicero, A. F.; Franzetti, I. G.; Querci, F.; Carbone, A.; Piccinni, M. N.; D'Angelo, A.; Fogari, E.Maffioli, P.. 2013. A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and beta-cell function: the triple oral therapy. Diabetic Medicine, 30(7): 846-54	Nicht E4
(155)	Derosa, G.; D'Angelo, A.Maffioli, P.. 2015. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. Pharmacological Research, 100: 127-134	Nicht E4
(156)	Derosa, G.; Maffioli, P.; Salvadeo, S. A.; Ferrari, I.; Ragonesi, P. D.; Querci, F.; Franzetti, I. G.; Gadaleta, G.; Ciccarelli, L.; Piccinni, M. N.; D'Angelo, A.Cicero, A. F.. 2010. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. Metabolism: Clinical & Experimental, 59(6): 887-95	Nicht E4
(157)	Derosa, G.; Ragonesi, P. D.; Fogari, E.; Cicero, A. F.; 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	Nicht E4
(158)	Devarajan, T.; Venkataraman, S.; Kandasamy, N.; Oomman, A.; Boorugu, H.; Karuppiah, S. K. P.Balat, D.. 2017. Comparative evaluation of safety and efficacy of glimepiride and sitagliptin in combination with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: Indian multicentric randomized trial-START Study. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 21(5): 745-750	Nicht E4
(159)	Dhesi, B.; Chauhan, H.Basu, A.. 2013. Audit of clinical practice in the use of incretin mimetic agents for the management of patients with type 2 diabetes. Practical Diabetes, 30(4): 159-162	Nicht E4
(160)	Dobs, A. S.; Goldstein, B. J.; Aschner, P.; Horton, E. S.; Umpierrez, G. E.; Duran, L.; Hill, J. S.; Chen, Y.; Golm, G. T.; Langdon, R. B.; Williams-Herman, D. E.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.Ferreira, J. C.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. Journal Of Diabetes, 5(1): 68-79	Nicht E4
(161)	Doggrell, S. A.. 2015. Comparator clinical trials of surrogate endpoints with albiglutide are in HARMONY. Expert Review of Endocrinology and Metabolism, 10(3): 273-276	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(162)	Dore, D. D.; Seeger, J. D.Arnold Chan, K.. 2009. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. Current Medical Research & Opinion, 25(4): 1019-27	Nicht E4
(163)	Dungan, K. M.; Raz, I.; Skrivanek, Z.; Sealls, W.Fahrbach, J. L.. 2016. Achieving the composite endpoint of glycated haemoglobin <7.0%, no weight gain and no hypoglycaemia in the once-weekly dulaglutide AWARD programme. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(1): 49-55	Nicht E4
(164)	Duvnjak, L.Blaslov, K.. 2016. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetology and Metabolic Syndrome, 8 (1) (no pagination)(144)	Nicht E4
(165)	Ehrhardt, N. M.; Chellappa, M.; Walker, M. S.; Fonda, S. J.Vigersky, R. A.. 2011. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Science and Technology, 5(3): 668-675	Nicht E4
(166)	Elashoff, M.; Matveyenko, A. V.; Gier, B.; Elashoff, R.Butler, P. C.. 2011. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with Glucagon-like peptide-1based therapies. Gastroenterology, 141(1): 150-156	Nicht E4
(167)	Enders, D.; Kollhorst, B.; Engel, S.; Linder, R.; Verheyen, F.Pigeot, I.. 2016. Comparative risk for cardiovascular diseases of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs. sulfonylureas in combination with metformin: Results of a two-phase study. Journal of Diabetes and its Complications, 30(7): 1339-1346	Nicht E4
(168)	Engel, S.; Seck, T. L.; Golm, G. T.; Meehan, A. G.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Assessment of AACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin. Endocrine Practice, 19(5): 751-757	Nicht E4
(169)	Engel, S. S.; Seck, T. L.; Golm, G. T.; Meehan, A. G.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Assessment of AACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin. Endocrine Practice, 19(5): 751-7	DUPLIKAT
(170)	Engel, S. S.; Golm, G. T.; Shapiro, D.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis. Cardiovascular Diabetology, 12 (1) (no pagination)(3)	Nicht E4
(171)	Engel, S. S.; Round, E.; Golm, G. T.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: Pooled analysis of 25 clinical studies. Diabetes Therapy, 4(1): 119-145	Nicht E8
(172)	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, 19(11): 1587-1593	Nicht E8

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(173)	Eriksson, J. W.; Bodegard, J.; Nathanson, D.; Thuresson, M.; Nystrom, T.Norhammar, A.. 2016. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. Diabetes Research and Clinical Practice, 117: 39-47	Nicht E4
(174)	Esaki, H.; Tachi, T.; Goto, C.; Sugita, I.; Kanematsu, Y.; Yoshida, A.; Saito, K.; Noguchi, Y.; Ohno, Y.; Aoyama, S.; Yasuda, M.; Mizui, T.; Yamamura, M.Teramachi, H.. 2017. Renoprotective effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. Frontiers in Pharmacology, 8 (NOV) (no pagination)(835)	Nicht E4
(175)	Eurich, D. T.; Simpson, S.; Senthilselvan, A.; Asche, C. V.; Sandhu-Minhas, J. K.McAlister, F. A.. 2013. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: Retrospective population based cohort study. BMJ (Online), 346 (7908) (no pagination)(f2267)	Nicht E4
(176)	Eurich, D. T.; Weir, D. L.; Simpson, S. H.; Senthilselvan, A.McAlister, F. A.. 2016. Risk of new-onset heart failure in patients using sitagliptin: A population-based cohort study. Diabetic Medicine, 33(5): 621-630	Nicht E4
(177)	Evans, J. M. M.; Mackison, D.; Swanson, V.; Donnan, P. T.; Emslie-Smith, A.Lawton, J.. 2013. Self-monitoring among non-insulin treated patients with type 2 diabetes mellitus: Patients' behavioural responses to readings and associations with glycaemic control. Diabetes Research and Clinical Practice, 100(2): 235-242	Nicht E4
(178)	Evans, M.; McEwan, P.; O'Shea, R.George, L.. 2013. A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice. Diabetes Therapy, 4(1): 27-40	Nicht E4
(179)	Faber-Heinemann, G.. 2012. Comparison between clinical efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogs in type 2 diabetics. [German]. Diabetes, Stoffwechsel und Herz, 21(6): 357-368	Nicht E4
(180)	Fadini, G. P.; Boscaro, E.; Albiero, M.; Menegazzo, L.; Frison, V.; De Kreutzenberg, S.; Agostini, C.; Tiengo, A.Avogaro, A.. 2010. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: Possible role of stromal-derived factor-1alpha. Diabetes Care, 33(7): 1607-1609	Nicht E4
(181)	Fadini, G. P.; Saragoni, S.; Russo, P.; Degli Esposti, L.; Vigili de Kreutzenberg, S.; Melazzini, M.Avogaro, A.. 2017. Intraclass differences in the risk of hospitalization for heart failure among patients with type 2 diabetes initiating a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor or a sulphonylurea: Results from the OsMed Health-DB registry. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(10): 1416-1424	Nicht E4
(182)	Faillie, J. L.; Azoulay, L.; Patenaude, V.; Hillaire-Buys, D.Suissa, S.. 2014. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: Cohort study. BMJ (Online), 348 (no pagination)(g2780)	Nicht E4
(183)	Faillie, J. L.; Babai, S.; Crepin, S.; Bres, V.; Laroche, M. L.; Le Louet, H.; Petit, P.; Montastruc, J. L.Hillaire-Buys, D.. 2014. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: A case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. Acta Diabetologica, 51(3): 491-497	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(184)	Faillie, J. L.; Yu, O. H.; Yin, H.; Hillaire-Buys, D.; Barkun, A.Azoulay, L.. 2016. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA Internal Medicine, 176(10): 1474-1481	Nicht E4
(185)	Farr, A. M.; Sheehan, J. J.; Curkendall, S. M.; Smith, D. M.; Johnston, S. S.Kalsekar, I.. 2014. Retrospective Analysis of Long-Term Adherence to and Persistence with DPP-4 Inhibitors in US Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. Advances in Therapy, 31(12): 1287-1305	Nicht E4
(186)	Ferrannini, E.; Berk, A.; Hantel, S.; Pinnetti, S.; Hach, T.; Woerle, H. J.Broedl, U. C.. 2013. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: An active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 36(12): 4015-4021	Nicht E4
(187)	Flood, E. M.; Bell, K. F.; de la Cruz, M. C.Ginchereau-Sowell, F. M.. 2017. Patient preferences for diabetes treatment attributes and drug classes. Current Medical Research and Opinion, 33(2): 261-268	Nicht E4
(188)	Fonseca, V.; Staels, B.; Morgan, I. J. D.; Shentu, Y.; Golm, G. T.; Johnson-Levonas, A. O.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.Steinberg, H.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes and its Complications, 27(2): 177-183	Nicht E4
(189)	Forst, T.; Guthrie, R.; Goldenberg, R.; Yee, J.; Vijapurkar, U.; Meininger, G.Stein, P.. 2014. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(5): 467-477	Nicht E4
(190)	Fouqueray, P.; Pirags, V.; Diamant, M.; Schernthaner, G.; Lebovitz, H. E.; Inzucchi, S. E.Bailey, C. J.. 2014. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sitagliptin monotherapy. Diabetes Care, 37(7): 1924-1930	Nicht E4
(191)	Fu, A. Z.; Johnston, S. S.; Ghannam, A.; Tsai, K.; Cappell, K.; Fowler, R.; Riehle, E.; Cole, A. L.; Kalsekar, I.Sheehan, J.. 2016. Association between hospitalization for heart failure and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: An observational study. Diabetes Care, 39(5): 726-734	Nicht E4
(192)	Fujibayashi, K.; Hayashi, M.; Yokokawa, H.Naito, T.. 2016. Changes in antidiabetic prescription patterns and indicators of diabetic control among 200,000 patients over 13 years at a single institution in Japan. Diabetology and Metabolic Syndrome, 8(1): 1-9	Nicht E4
(193)	Fujisawa, K.; Yasuda, T.; Kaneto, H.; Katakami, N.; Tsuji, M.; Kubo, F.; Sasaki, S.; Miyashita, K.; Naka, T.; Kasami, R.; Kuroda, A.; Matsuhisa, M.Shimomura, I.. 2014. Short- and long-term effect of sitagliptin after near normalization of glycemic control with insulin in poorly controlled Japanese type 2 diabetic patients. Journal of Diabetes Investigation, 5(5): 548-553	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(194)	Fujishiro, M.; Kushiyama, A.; Yamazaki, H.; Kaneko, S.; Koketsu, Y.; Yamamotoya, T.; Kikuchi, T.; Sakoda, H.; Suzuki, R.Kadowaki, T.. 2017. Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. World Journal of Gastroenterology, 23(36): 6694-6704	Nicht E4
(195)	Fujita, H.; Taniai, H.; Murayama, H.; Ohshiro, H.; Hayashi, H.; Sato, S.; Kikuchi, N.; Komatsu, T.; Komatsu, K.; Komatsu, K.; Narita, T.Yamada, Y.. 2014. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1alpha in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. Endocrine Journal, 61(2): 159-66	Nicht E4
(196)	Fujiwara, T.; Yoshida, M.; Nakamura, T.; Sakakura, K.; Wada, H.; Arao, K.; Katayama, T.; Funayama, H.; Sugawara, Y.; Mitsuhashi, T.; Kakei, M.; Momomura, S. I.Ako, J.. 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are associated with improved left ventricular diastolic function after acute myocardial infarction in diabetic patients. Heart and Vessels, 30(5): 696-701	Nicht E4
(197)	Fukuhara, T.; Hyogo, H.; Ochi, H.; Fujino, H.; Kan, H.; Naeshiro, N.; Honda, Y.; Miyaki, D.; Kawaoka, T.; Tsuge, M.; Hiramatsu, A.; Imamura, M.; Kawakami, Y.; Aikata, H.Chayama, K.. 2014. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. Hepato-gastroenterology, 61(130): 323-328	Nicht E4
(198)	Fukui, K.; Kawahito, H.; Wakana, N.; Kikai, M.; Terada, K.; Yamamoto, K.; Irie, D.; Kato, T.; Miyagawa, S.Yamada, H.. 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves pancreatic beta-cell function in hypertensive diabetic patients treated with angiotensin receptor blockers. JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 16(4): 1001-1009	Nicht E4
(199)	Furuhashi, M.; Hiramitsu, S.; Mita, T.; Fuseya, T.; Ishimura, S.; Omori, A.; Matsumoto, M.; Watanabe, Y.; Hoshina, K.; Tanaka, M.; Moniwa, N.; Yoshida, H.; Ishii, J.Miura, T.. 2015. Reduction of serum FABP4 level by sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Lipid Research, 56(12): 2372-2380	Nicht E4
(200)	Furumoto, T.; Oba, K.; Tsutsui, H.; Takano, Y.; Koyanagawa, N.; Miyoshi, A.; Yamamoto, K.; Yamamoto, C.; Tajima, N.; Kameda, H.; Nakagaki, O.; Nagai, S.; Kondo, T.; Miyoshi, H.; Atsumi, T.; Takashina, C.; Watanabe, T.; Ohira, H.; Cho, K. Y.; Nomoto, H.; Endo, M.; Kamoshima, H.; Inoue, A.; Ono, Y.; Hagiwara, S.; Misawa, K.; Tsuchida, K.; Manda, N.; Kurihara, Y.; Aoki, S.Perfield, J. W.. 2016. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo athero-incretin study 1 (SAIS1). PLoS ONE, 11 (10) (no pagination)(e0164255)	Nicht E4
(201)	Gabor, S.Tamas, F.. 2016. One year persistence of metformin monotherapy versus metformin/sitagliptin fixed dose combination. [Hungarian]. Orvosi Hetilap, 157(16): 618-622	Nicht E4
(202)	Gadde, K. M.; Vetter, M. L.; Iqbal, N.; Hardy, E.Ohman, P.. 2017. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: The DURATION-NEO-2 randomized clinical study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(7): 979-988	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(203)	Gadzhanova, S.; Pratt, N.Roughead, E.. 2017. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. Diabetes Research and Clinical Practice, 130: 180-185	Nicht E4
(204)	Gantz, I.; Okamoto, T.; Ito, Y.; Okuyama, K.; O'Neill, E. A.; Kaufman, K. D.; Engel, S. S.Lai, E.. 2017. A randomized, placebo- and sitagliptin-controlled trial of the safety and efficacy of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(11): 1602-1609	Nicht E4
(205)	Gany, S. N.; al Harchan, N. N.; Al-Dhalimi, M. A.Hadi, N. R.. 2016. Effect of sitagliptin on lipid profiles and their correlation with pasi score in patients with plaque psoriasis. Pharmacologyonline, 3: 36-43	Nicht E4
(206)	Garcia Diaz, E.; Guagnozzi, D.; Gutierrez, V.; Mendoza, C.; Maza, C.; Larranaga, Y.; Perdomo, D.; Godoy, T.Taleb, G.. 2016. Effect of incretin therapies compared to pioglitazone and gliclazide in non-alcoholic fatty liver disease in diabetic patients not controlled on metformin alone: An observational, pilot study. Endocrinologia y Nutricion, 63(5): 194-201	Nicht E4
(207)	Garg, R.; Chen, W.Pendergrass, M.. 2010. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: A retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care, 33(11): 2349-2354	Nicht E4
(208)	Ghazal, M.; Hassoun, H.; Mudhafar, A.Hadi, N.. 2016. Combination of metformin/sitagliptin enhances cerebral autoregulation in patients with newly diagnosed type2 diabetes mellitus. Pharmacologyonline, 3: 44-49	Nicht E4
(209)	Giampietro, O.; Giampietro, C.; Bartola, L. D.; Masoni, M. C.Matteucci, E.. 2013. Sitagliptin as add-on therapy in insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy respond differently in type 1 and type 2 diabetes. Drug design, development & therapy, 7: 99-104	Nicht E4
(210)	Gianchandani, R. Y.; Pasquel, F. J.; Rubin, D. J.; Dungan, K. M.; Vellanki, P.; Wang, H.; Anzola, I.; Gomez, P.; Hodish, I.; Lathkar-Pradhan, S.; Iyengar, J.Umpierrez, G. E.. 2018. The Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes at Hospital Discharge. Endocrine Practice, 24(6): 556-564	Nicht E4
(211)	Giorda, C. B.; Picariello, R.; Nada, E.; Tartaglino, B.; Marafetti, L.; Costa, G.Gnavi, R.. 2014. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: A case-control study. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2(2): 111-115	Nicht E4
(212)	Goke, R.; Eschenbach, P.Dutting, E. D.. 2015. Efficacy of vildagliptin and sitagliptin in lowering fasting plasma glucose: Results of a randomized controlled trial. Diabetes and Metabolism, 41(3): 244-247	Nicht E4
(213)	Goldenberg, R.; Gantz, I.; Andryuk, P. J.; O'Neill, E. A.; Kaufman, K. D.; Lai, E.; Wang, Y. N.; Suryawanshi, S.Engel, S. S.. 2017. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of treatment with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor omarigliptin or the once-daily DPP-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(3): 394-400	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(214)	Goldshtein, I.; Karasik, A.; Melzer-Cohen, C.; Engel, S. S.; Yu, S.; Sharon, O.; Brodovicz, K.; Gadir, N.; Katzeff, H. L.; Radican, L.; Chodick, G.; Shalev, V.Tunceli, K.. 2016. Urinary albumin excretion with sitagliptin compared to sulfonylurea as add on to metformin in type 2 diabetes patients with albuminuria: A real-world evidence study. Journal of Diabetes and its Complications, 30(7): 1354-1359	Nicht E4
(215)	Goldstein, B. J.; Feinglos, M. N.; Lunceford, J. K.; Johnson, J.Williams-Herman, D. E.. 2007. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 30(8): 1979-1987	Nicht E4
(216)	Gomez-Peralta, F.; Abreu, C.; Mora-Navarro, G.; Lopez-Morandeira, P.; Perez-Gutierrez, E.; Cordero-Garcia, B.Brito-Sanfiel, M.. 2018. Switching from Premixed Insulin to Basal Insulin Analogue for Type 2 Diabetes and Role of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 126(5): 268-276	Nicht E4
(217)	Goossens, M. E.; Buntinx, F.; Zeegers, M. P.; Driessen, J. H. M.; De Bruin, M. L.De Vries, F.. 2015. Influence of metformin intake on the risk of bladder cancer in type 2 diabetes patients. British Journal of Clinical Pharmacology, 80(6): 1464-1472	Nicht E4
(218)	Gosho, M.. 2018. Risk of Hypoglycemia After Concomitant Use of Antidiabetic, Antihypertensive, and Antihyperlipidemic Medications: A Database Study. Journal of Clinical Pharmacology.,	Nicht E4
(219)	Goto, H.; Araki, R.; Yamamoto, M.; Tanaka, T.; Fujiwara, R.Murata, K.. 2014. Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes switched from glinides. Journal of Diabetes Investigation, 5(2): 199-205	Nicht E4
(220)	Gotthardova, I.; Javorsky, M.; Klimcakova, L.; Kvapil, M.; Schroner, Z.; Kozarova, M.; Malachovska, Z.; Urgeova, A.; Zidzik, J.Tkac, I.. 2017. KCNQ1 gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors. Diabetes Research and Clinical Practice, 130: 142-147	Nicht E4
(221)	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 E8
(222)	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 E4
(223)	Gudipaty, L.; Rosenfeld, N. K.; Fuller, C. S.; Gallop, R.; Schutta, M. H.Rickels, M. R.. 2014. Effect of exenatide, sitagliptin, or glimepiride on beta-cell secretory capacity in early type 2 diabetes. Diabetes Care, 37(9): 2451-2458	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(224)	Guerci, B.; Monnier, L.; Serusclat, P.; Petit, C.; Valensi, P.; Huet, D.; Raccah, D.; Colette, C.; Quere, S.Dejager, S.. 2012. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study. Diabetes and Metabolism, 38(4): 359-366	Nicht E4
(225)	Gupta, A.; Ahmad Ansari, N.Yadav, N.. 2013. Comparative efficacy and safety of sitagliptin and Glimepiride in patients of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 23(2): 137-141	Nicht E7
(226)	Gupta, S.; Shaikh, S.; Joshi, P.; Bhure, S.Suvarna, V.. 2017. Long-term efficacy and safety of empagliflozin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes in Indian subgroup: Results from a 76-week extension trial of phase III, double-blind, randomized study. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 21(2): 286-292	Nicht E4
(227)	Gupta, S.; Sharma, T.; Dhasmana, D. C.; Dhar, M.Bisht, M.. 2015. Comparative efficacy and safety of glitazones and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetic subjects as add on therapy who had inadequate glycaemic control with prior combination therapy (glimepiride + metformin). Journal, Indian Academy of Clinical Medicine, 16(1): 16-19	Nicht E4
(228)	Gupta, S.; Sharma, T.; Dhasmana, D. C.; Dher, M.Bisht, M.. 2013. Comparison of the effect of glitazones and DPP-IV inhibitors in type 2 diabetics as add on therapy on insulin sensitivity and serum hs-CRP levels. JK Science, 15(2): 69-72	Nicht E4
(229)	Guzman, C. B.; Zhang, X. M.; Liu, R.; Regev, A.; Shankar, S.; Garhyan, P.; Pillai, S. G.; Kazda, C.; Chalasani, N.Hardy, T. A.. 2017. Treatment with LY2409021, a glucagon receptor antagonist, increases liver fat in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(11): 1521-1528	Nicht E4
(230)	Ha, K. H.; Kim, B.; Shin, H. S.; Lee, J.; Choi, H.; Kim, H. C.Kim, D. J.. 2018. Comparative cardiovascular risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Analyses of real-world data in Korea. Korean Circulation Journal, 48(5): 395-405	Nicht E4
(231)	Hage, C.; Brismar, K.; Efendic, S.; Lundman, P.; Ryden, L.Mellbin, L.. 2013. Sitagliptin improves beta-cell function in patients with acute coronary syndromes and newly diagnosed glucose abnormalities-the BEGAMI study. Journal of Internal Medicine, 273(4): 410-421	Nicht E4
(232)	Hage, C.; Brismar, K.; Lundman, P.; Norhammar, A.; Ryden, L.Mellbin, L.. 2014. The DPP-4 inhibitor sitagliptin and endothelial function in patients with acute coronary syndromes and newly detected glucose perturbations: A report from the BEGAMI study. Diabetes and Vascular Disease Research, 11(4): 290-293	Nicht E4
(233)	Han, K. A.; Chon, S.; Chung, C. H.; Lim, S.; Lee, K. W.; Baik, S.; Jung, C. H.; Kim, D. S.; Park, K. S.; Yoon, K. H.; Lee, I. K.; Cha, B. S.; Sakatani, T.; Park, S.Lee, M. K.. 2018. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabetes, Obesity & Metabolism, 04: 04	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(234)	Hanefeld, M.; Herman, G. A.; Wu, M.; Mickel, C.; Sanchez, M.Stein, P. P.. 2007. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. Current Medical Research and Opinion, 23(6): 1329-1339	Nicht E4
(235)	Hanefeld, M.; Traylor, L.; Gao, L.Landgraf, W.. 2017. The use of lipid-lowering therapy and effects of antihyperglycaemic therapy on lipids in subjects with type 2 diabetes with or without cardiovascular disease: A pooled analysis of data from eleven randomized trials with insulin glargine 100 U/mL. Cardiovascular Diabetology, 16 (1) (no pagination)(66)	Nicht E5
(236)	Hans DeVries, J.; Desouza, C.; Bellary, S.; Unger, J.; Hansen, O. K. H.; Zacho, J.Woo, V.. 2018. Achieving glycaemic control without weight gain, hypoglycaemia, or gastrointestinal adverse events in type 2 diabetes in the SUSTAIN clinical trial programme. Diabetes, Obesity & Metabolism, 04: 04	Nicht E4
(237)	Harashima, S. I.; Ogura, M.; Tanaka, D.; Fukushima, T.; Wang, Y.; Koizumi, T.; Aono, M.; Murata, Y.; Seike, M.Inagaki, N.. 2012. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: Efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. International Journal of Clinical Practice, 66(5): 465-476	Nicht E4
(238)	Harashima, S. I.; Tanaka, D.; Yamane, S.; Ogura, M.; Fujita, Y.; Murata, Y.; Seike, M.; Koizumi, T.; Aono, M.; Wang, Y.Inagaki, N.. 2013. Efficacy and safety of switching from basal insulin to sitagliptin in Japanese type 2 diabetes patients. Hormone and Metabolic Research, 45(3): 231-238	Nicht E4
(239)	Hartley, P.; Shentu, Y.; Betz-Schiff, P.; Golm, G. T.; Sisk, C. M.; Engel, S. S.Shankar, R. R.. 2015. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. Drugs & Aging, 32(6): 469-76	Nicht E4
(240)	Hassanein, M.; Echtay, A.; Hassoun, A.; Alarouj, M.; Afandi, B.; Poladian, R.; Bennakhi, A.; Nazar, M.; Bergmans, P.; Keim, S.; Hamilton, G.Azar, S. T.. 2017. Tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: Results of the Canagliflozin in Ramadan Tolerance Observational Study (CRATOS). International Journal of Clinical Practice, 71 (10) (no pagination)(e12991)	Nicht E4
(241)	Hattori, A.; Takemoto, M.; Tokuyama, H.; Koshizaka, M.Yokote, K.. 2017. Sitagliptin but not alpha glucosidase inhibitor reduced the serum soluble CD163, a marker for activated macrophage, in individuals with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 126: 138-143	Nicht E4
(242)	Hattori, S.. 2011. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Endocrine Journal, 58(1): 69-73	Nicht E5
(243)	Hayashi, T.; Fukui, T.; Nakanishi, N.; Yamamoto, S.; Tomoyasu, M.; Osamura, A.; Ohara, M.; Yamamoto, T.; Ito, Y.Hirano, T.. 2017. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin. Cardiovascular Diabetology, 16 (1) (no pagination)(8)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(244)	Hegazy, S. K.. 2015. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. Journal of Bone & Mineral Metabolism, 33(2): 207-12	Nicht E4
(245)	Heller, S. R.; Frier, B. M.; Herslov, M. L.; Gundgaard, J.Gough, S. C.. 2016. Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. Diabetic Medicine, 33(4): 471-7	Nicht E4
(246)	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 E4
(247)	Henry, R. R.; Staels, B.; Fonseca, V. A.; Chou, M. Z.; Teng, R.; Golm, G. T.; Langdon, R. B.; Kaufman, K. D.; Steinberg, H.Goldstein, B. J.. 2014. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone-a factorial study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(3): 223-230	Nicht E4
(248)	Herman, G. A.; Bergman, A.; Yi, B.Kipnes, M.. 2006. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. Current Medical Research and Opinion, 22(10): 1939-1947	Nicht E4
(249)	Hermansen, K.; Kipnes, M.; Luo, E.; Fanurik, D.; Khatami, H.Stein, P.. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9(5): 733-745	Nicht E4
(250)	Heyer, E. J.; Mergeche, J. L.; Bruce, S. S.Connolly, E. S.. 2013. Inflammation and cognitive dysfunction in type 2 diabetic carotid endarterectomy patients. Diabetes Care, 36(10): 3283-6	Nicht E4
(251)	Hibuse, T.; Maeda, N.; Kishida, K.; Kimura, T.; Minami, T.; Takeshita, E.; Hirata, A.; Nakagawa, Y.; Kashine, S.; Oka, A.; Hayashi, M.; Nishizawa, H.; Funahashi, T.Shimomura, I.. 2014. A pilot three-month sitagliptin treatment increases serum adiponectin level in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus- a randomized controlled trial START-J study. Cardiovascular Diabetology, 13 (1) (no pagination)(96)	Nicht E4
(252)	Hirata, T.; Inukai, K.; Morimoto, J.; Katayama, S.Ishida, H.. 2014. Effects of concomitant drugs on sitagliptin-mediated improvement in glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. Primary Care Diabetes, 8(3): 265-270	Nicht E4
(253)	Hirst, J. A.; Stevens, R. J.Farmer, A. J.. 2014. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 diabetes following a medication change. PLoS ONE, 9 (3) (no pagination)(e92458)	Nicht E4
(254)	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 E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(255)	Holman, R.. 2009. DRN251 (TECOS). A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. ,	Nicht E7
(256)	Home, P. D.; Ahren, B.; Reusch, J. E. B.; Rendell, M.; Weissman, P. N.; Cirkel, D. T.; Miller, D.; Ambery, P.; Carr, M. C.Nauck, M. A.. 2017. Three-year data from 5 HARMONY phase 3 clinical trials of albiglutide in type 2 diabetes mellitus: Long-term efficacy with or without rescue therapy. Diabetes Research and Clinical Practice, 131: 49-60	Nicht E4
(257)	Hong, E. S.; Khang, A. R.; Yoon, J. W.; Kang, S. M.; Choi, S. H.; Park, K. S.; Jang, H. C.; Shin, H.; Walford, G. A.Lim, S.. 2012. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(9): 795-802	Nicht E4
(258)	Hong, S. M.; Park, C. Y.; Hwang, D. M.; Han, K. A.; Lee, C. B.; Chung, C. H.; Yoon, K. H.; Mok, J. O.; Park, K. S.Park, S. W.. 2017. Efficacy and safety of adding evogliptin versus sitagliptin for metformin-treated patients with type 2 diabetes: A 24-week randomized, controlled trial with open label extension. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(5): 654-663	Nicht E4
(259)	Horton, E. S.; Silberman, C.; Davis, K. L.Berria, R.. 2010. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. Diabetes Care, 33(8): 1759-1765	Nicht E4
(260)	Hsia, S. H.; Navar, M. D.; Duran, P.; Shaheen, M.Davidson, M. B.. 2011. Sitagliptin compared with thiazolidinediones as a third-line oral antihyperglycemic agent in type 2 diabetes mellitus. Endocrine Practice, 17(5): 691-698	Nicht E4
(261)	Hsieh, C. J.Shen, F. C.. 2014. The durability of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes. Clinical interventions in aging, 9: 1905-1911	Nicht E5
(262)	Htike, Z. Z.; Yates, T.; Brady, E. M.; Webb, D.; Gray, L. J.; Swarbrick, D.; McCann, G. P.; Khunti, K.Davies, M. J.. 2016. Rationale and design of the randomised controlled trial to assess the impact of liraglutide on cardiac function and structure in young adults with type 2 diabetes (the LYDIA study). Cardiovascular Diabetology, 15 (1) (no pagination)(102)	Nicht E4
(263)	Huang, H.; Shetty, S.; Bauer, E.Lang, K.. 2018. Concordance with prescribing information dosage recommendations for dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors among type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe chronic kidney disease. Current Medical Research & Opinion, : 1-7	Nicht E4
(264)	Huang, X.; Liu, Z.; Shankar, R. R.Rajpathak, S.. 2015. Description of anti-diabetic drug utilization pre- and post-formulary restriction of sitagliptin: Findings from a national health plan. Current Medical Research and Opinion, 31(8): 1495-1500	Nicht E4
(265)	Hudson, J. Q.; McFarland, M. S.; Markley, B. M.Zhang, P.. 2012. Evaluation of modification of diet in renal disease study and cockcroft-gault equations for sitagliptin dosing. Journal of Nephrology, 25(4): 515-522	Nicht E4
(266)	Hugie, C.; Waterbury, N. V.; Alexander, B.; Shaw, R. F.Egge, J. A.. 2016. Adding glucose-lowering agents delays insulin initiation and prolongs hyperglycemia. American Journal of Managed Care, 22(4): e134-e140	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(267)	Hung, Y. C.; Lin, C. C.; Huang, W. L.; Chang, M. P.Chen, C. C.. 2016. Sitagliptin and risk of heart failure hospitalization in patients with type 2 diabetes on dialysis: A population-based cohort study. Scientific Reports, 6: 30499	Nicht E4
(268)	Huri, H. Z.; Lim, L. P.Lim, S. K.. 2015. Glycemic control and antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus patients with renal complications. Drug Design, Development and Therapy, 9: 4355-4371	Nicht E2
(269)	Huri, H. Z.Xiang, L. T.. 2014. Factors associated with treatment response to antidiabetic agents in compliant type 2 diabetes mellitus patients: A brief summary of 5-year data. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 13(3): 429-435	Nicht E4
(270)	Hussain, M.; Atif, M. A.; Tunio, A. G.; Ali, B.; Akhtar, L.Serwar, G.. 2016. Effect Of Sitagliptin On Glycemic Control, Body Weight, Blood Pressure And Serum Lipid Profile In Type 2 Diabetic Hyperlipidemic Patients. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC, 28(2): 369-372	Nicht E4
(271)	Imai, C.; Saito, M.; Mochizuki, K.; Fuchigami, M.; Goda, T.Osonoi, T.. 2014. Cotreatment with the alpha-glucosidase inhibitor miglitol and DPP-4 inhibitor sitagliptin improves glycemic control and reduces the expressions of CVD risk factors in type 2 diabetic Japanese patients. Metabolism: Clinical and Experimental, 63(6): 746-753	Nicht E4
(272)	Inagaki, N.; Kondo, K.; Yoshinari, T.Kuki, H.. 2015. Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week open-label study. Journal of Diabetes Investigation, 6(2): 210-218	Nicht E2
(273)	Inagaki, N.; Sano, H.; Seki, Y.; Kuroda, S.Kaku, K.. 2017. Efficacy and safety of once-weekly oral trelagliptin switched from once-daily dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label, phase 3 exploratory study. Journal of Diabetes Investigation.,	Nicht E2
(274)	Inagaki, N.; Sano, H.; Seki, Y.; Kuroda, S.Kaku, K.. 2018. Efficacy and safety of once-weekly oral trelagliptin switched from once-daily dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label, phase 3 exploratory study. Journal of Diabetes Investigation, 9(2): 354-359	Nicht E4
(275)	Inoue, Y.; Nakamura, A.; Kondo, Y.; Hamano, K.; Satoh, S.Terauchi, Y.. 2015. A randomized controlled trial of liraglutide versus insulin detemir plus sitagliptin: Effective switch from intensive insulin therapy to the once-daily injection in patients with well-controlled type 2 diabetes. Journal of Clinical Pharmacology.,	Nicht E4
(276)	Inzucchi, S. E.; Tunceli, K.; Qiu, Y.; Rajpathak, S.; Brodovicz, K. G.; Engel, S. S.; Mavros, P.; Radican, L.; Brudi, P.; Li, Z.; Fan, C. P.; Hanna, B.; Tang, J.Blonde, L.. 2015. Progression to insulin therapy among patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or sulphonylurea plus metformin dual therapy. Diabetes, Obesity & Metabolism, 17(10): 956-64	Nicht E4
(277)	Ionica, F. E.; Nikolaos, R. F.Popescu, F.. 2013. Sitagliptin and vildagliptin efficacy on carbohydrate and lipid metabolism in elderly patients with type 2 diabetes. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, 20(1): 55-62	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(278)	Irace, C.; Casciaro, F.; Scavelli, F. B.; Oliverio, R.; Cutruzzola, A.; Cortese, C.Gnasso, A.. 2018. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy. Cardiovascular Diabetology, 17(1): 52	Nicht E4
(279)	Ishii, H.; Hayashino, Y.; Akai, Y.; Yabuta, M.Tsujii, S.. 2018. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as preferable oral hypoglycemic agents in terms of treatment satisfaction: Results from a multicenter, 12-week, open label, randomized controlled study in Japan (PREFERENCE 4 study). Journal of Diabetes Investigation, 9(1): 137-145	Nicht E4
(280)	Ishii, H.; Ohkubo, Y.; Takei, M.; Nishio, S.; Yamazaki, M.; Kumagai, M.; Sato, Y.; Suzuki, S.; Aoki, Y.; Miyamoto, T.; Kakizawa, T.; Sakuma, T.Komatsu, M.. 2014. Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 6(2): 127-32	Nicht E4
(281)	Ishikawa, M.; Takai, M.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Kubota, A.; Amemiya, H.; Iizuka, T.; Iemitsu, K.; Iwasaki, T.; Uehara, G.; Umezawa, S.; Obana, M.; Kaneshige, H.; Kaneshiro, M.; Kawata, T.; Sasai, N.; Saito, T.; Takuma, T.; Takeda, H.; Tanaka, K.; Tsurui, N.; Nakajima, S.; Hoshino, K.; Honda, S.; Machimura, H.; Matoba, K.; Minagawa, F.; Minami, N.; Miyairi, Y.; Mokubo, A.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Miyakawa, M.; Naka, Y.; Terauchi, Y.; Tanaka, Y.Matsuba, I.. 2015. Factors Predicting Therapeutic Efficacy of Combination Treatment With Sitagliptin and Insulin in Type 2 Diabetic Patients: The ASSIST-K Study. Journal of Clinical Medicine Research, 7(8): 607-12	Nicht E4
(282)	Ishikawa, S.; Shimano, M.; Watarai, M.; Koyasu, M.; Uchikawa, T.; Ishii, H.; Inden, Y.; Takemoto, K.Murohara, T.. 2014. Impact of sitagliptin on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus. American Journal of Cardiology, 114(3): 384-388	Nicht E4
(283)	Ishimaru, Y.Katayama, S.. 2012. Clinical assessment of vildagliptin, a DPP-4 inhibitor, with meal test in type 2 diabetic patients. [Japanese]. Therapeutic Research, 33(12): 1783-1790	Nicht E4
(284)	Isik, A. T.; Soysal, P.; Yay, A.Usarel, C.. 2017. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. Diabetes Research and Clinical Practice, 123: 192-198	Nicht E4
(285)	Ito, D.; Inoue, K.; Kaneko, K.; Yanagisawa, M.; Sumita, T.; Ikegami, Y.; Awata, T.; Ishida, H.; Katayama, S.Inukai, K.. 2015. The efficacy of vildagliptin concomitant with insulin therapy in type 2 diabetic subjects. Journal of Clinical Medicine Research, 7(5): 303-7	Nicht E4
(286)	Iwamoto, Y.; Tajima, N.; Kadowaki, T.; Nonaka, K.; Taniguchi, T.; Nishii, M.; Arjona Ferreira, J. C.Amatruda, J. M.. 2010. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(7): 613-622	Nicht E4
(287)	Iwamoto, Y.; Taniguchi, T.; Nonaka, K.; Okamoto, T.; Okuyama, K.; Arjona Ferreira, J. C.Amatruda, J.. 2010. Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Journal, 57(5): 383-94	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(288)	Iwasaki, M.; Hoshian, F.; Tsuji, T.; Hirose, N.; Matsumoto, T.; Kitatani, N.; Sugawara, K.; Usui, R.; Kuwata, H.; Sugizaki, K.; Kitamoto, Y.; Fujiwara, S.; Watanabe, K.; Hyo, T.; Kurose, T.; Seino, Y.Yabe, D.. 2012. Predicting efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Association of glycated hemoglobin reduction with serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid levels. Journal of Diabetes Investigation, 3(5): 464-467	Nicht E4
(289)	Iwasaki, T.; Tomeno, W.; Yoneda, M.; Inamori, M.; Shirakawa, J.; Imajo, K.; Kawashima, K.; Terauchi, Y.Nakajima, A.. 2012. Non-alcoholic fatty liver disease adversely affects the glycemic control afforded by sitagliptin. Hepato-Gastroenterology, 59(117): 1522-1525	Nicht E4
(290)	Iwasaki, T.; Yoneda, M.; Inamori, M.; Shirakawa, J.; Higurashi, T.; Maeda, S.; Terauchi, Y.Nakajima, A.. 2011. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. Hepato-Gastroenterology, 58(112): 2103-2105	Nicht E4
(291)	Jabbour, S. A.; Hardy, E.; Sugg, J.Parikh, S.. 2014. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or withoutmetformin: A 24-Week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care, 37(3): 740-750	Nicht E4
(292)	Jamaluddin, J. L.; Huri, H. Z.Vethakkan, S. R.. 2016. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. Pharmacogenomics, 17(8): 867-881	Nicht E4
(293)	Jameshorani, M.; Sayari, S.; Kiahashemi, N.Motamed, N.. 2017. Comparative study on adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with metformin. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 5(7): 955-962	Nicht E4
(294)	Jayaraman, M.; Kumar, S.Sood, A. K.. 2013. Acute pancreatitis with gliptins: Is it a clinical reality?. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 17(Suppl 1): S323-5	Nicht E4
(295)	Ji, L.; Han, P.; Wang, X.; Liu, J.; Zheng, S.; Jou, Y.; O'Neill, E. A.; Golm, G. T.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.Shankar, R. R.. 2016. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation, 7(5): 727-736	Nicht E4
(296)	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 E4
(297)	Jin, S. M.; Park, S. W.; Yoon, K. H.; Min, K. W.; Song, K. H.; Park, K. S.; Park, J. Y.; Park, I. B.; Chung, C. H.; Baik, S. H.; Choi, S. H.; Lee, H. W.; Lee, I. K.; Kim, D. M.Lee, M. K.. 2015. Anagliptin and sitagliptin as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(5): 511-515	Nicht E4
(298)	Josse, R. G.; Majumdar, S. R.; Zheng, Y.; Adler, A.; Bethel, M. A.; Buse, J. B.; Green, J. B.; Kaufman, K. D.; Rodbard, H. W.; Tankova, T.; Westerhout, C. M.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Armstrong, P. W.. 2017. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: Results from the TECOS trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(1): 78-86	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(299)	Juarez, D. T.; Ma, C.; Kumasaka, A.; Shimada, R.Davis, J.. 2014. Failure to reach target glycated A1c levels among patients with diabetes who are adherent to their antidiabetic medication. Population Health Management, 17(4): 218-223	Nicht E4
(300)	Jung, C. H.; Rhee, E. J.; Lee, W. Y.; Min, K. W.; Shivane, V. K.; Sosale, A. R.; Jang, H. C.; Chung, C. H.Nam-Goong, I. S.. 2018. A 52-week extension study of switching from gemigliptin vs sitagliptin to gemigliptin only as add-on therapy for patients with type 2 diabetes who are inadequately controlled with metformin alone. Diabetes, Obesity and Metabolism.,	Nicht E4
(301)	Kadowaki, T.; Tajima, N.; Odawara, M.; Minamide, T.; Kawashima, M.; Yanagida, D.; Okamoto, T.Arjona Ferreira, J. C.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin add-on therapy in Japanese patients with type 2 diabetes on insulin monotherapy. Diabetology International, 4(3): 160-172	Nicht E4
(302)	Kadowaki, T.; Tajima, N.; Odawara, M.; Nishii, M.; Taniguchi, T.Ferreira, J. C.. 2013. Addition of sitagliptin to ongoing metformin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks. Journal of Diabetes Investigation, 4(2): 174-81	Nicht E4
(303)	Kajiwara, A.; Saruwatari, J.; Sakata, M.; Morita, K.; Kita, A.; Oniki, K.; Yamamura, M.; Murase, M.; Koda, H.; Hirota, S.; Ishizuka, T.Nakagawa, K.. 2013. Risk factors for adverse symptoms during dipeptidyl peptidase-IV inhibitor therapy: A questionnaire-based study carried out by the Japan Pharmaceutical Association Drug Event Monitoring project in Kumamoto prefecture. Drug Safety, 36(10): 981-987	Nicht E4
(304)	Kakara, M.; Nomura, H.; Ezaki, M.; Fukae, M.; Hirota, T.; Matsubayashi, S.; Hirakawa, M.Ieiri, I.. 2016. Population pharmacodynamic analysis of hemoglobin A1c-lowering effects by adding treatment of DPP-4 inhibitors (sitagliptin) in type 2 diabetes mellitus patients based on electronic medical records. Journal of Diabetes and its Complications, 30(7): 1282-1286	Nicht E4
(305)	Kaku, K.; Inagaki, N.Kobayashi, N.. 2014. Long-term Effects of Mitiglinide in Japanese Diabetics Inadequately Controlled with DPP-4 Inhibitor or Biguanide Monotherapy. Diabetes Therapy, 5(1): 97-111	Nicht E4
(306)	Kaku, K.; Maegawa, H.; Tanizawa, Y.; Kiyosue, A.; Ide, Y.; Tokudome, T.; Hoshino, Y.; Yang, J.Langkilde, A. M.. 2014. Dapagliflozin as Monotherapy or Combination Therapy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: an Open-Label Study. Diabetes Therapy, 5(2): 415-433	Nicht E4
(307)	Kala, P.; Jamuna Rani, R.Kumar, J. S.. 2017. A comparative study of efficacy and safety among metformin with sitagliptin, metformin with voglibose, and metformin with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 10(12): 313-316	Nicht E4
(308)	Kanamori, A.Matsuba, I.. 2013. Factors associated with reduced efficacy of sitagliptin therapy: analysis of 93 patients with type 2 diabetes treated for 1.5 years or longer. Journal of Clinical Medicine Research, 5(3): 217-21	Nicht E4
(309)	Kanazawa, I.; Tanaka, K. I.Sugimoto, T.. 2014. DPP-4 inhibitors improve liver dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Medical Science Monitor, 20: 1662-1667	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(310)	Kanazu, S.; Horie, Y.; Narukawa, M.; Nonaka, K.; Taniguchi, T.; Arjona Ferreira, J. C.Takeuchi, M.. 2009. Predicting steady-state HbA<inf>1c</inf> responses to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 11(8): 813-818	Nicht E4
(311)	Kaneko, M.Narukawa, M.. 2017. Assessment of the Risk of Hospitalization for Heart Failure With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Saxagliptin, Alogliptin, and Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes, Using an Alternative Measure to the Hazard Ratio. Annals of Pharmacotherapy, 51(7): 570-576	Nicht E4
(312)	Kanozawa, K.; Noguchi, Y.; Sugahara, S.; Nakamura, S.; Yamamoto, H.; Kaneko, K.; Kono, R.; Sato, S.; Ogawa, T.; Hasegawa, H.Katayama, S.. 2017. The renoprotective effect and safety of a DPP-4 inhibitor, sitagliptin, at a small dose in type 2 diabetic patients with a renal dysfunction when changed from other DPP-4 inhibitors: REAL trial. Clinical and Experimental Nephrology, : 1-10	Nicht E4
(313)	Kashiwagi, A.; Kadowaki, T.; Tajima, N.; Nonaka, K.; Taniguchi, T.; Nishii, M.; Ferreira, J. C.Amatruda, J. M.. 2011. Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes Investigation, 2(5): 381-90	Nicht E4
(314)	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 E4
(315)	Kato, H.; Nagai, Y.; Ohta, A.; Tenjin, A.; Nakamura, Y.; Tsukiyama, H.; Sasaki, Y.; Fukuda, H.; Ohshige, T.; Terashima, Y.; Sada, Y.; Kondo, A.; Sasaoka, T.Tanaka, Y.. 2015. Effect of sitagliptin on intrahepatic lipid content and body fat in patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 109(1): 199-205	Nicht E4
(316)	Kato, Y.; Iwata, A.; Zhang, B.; Miura, S. I.; Imaizumi, S.; Kuwano, T.; Ike, A.; Sugihara, M.; Nishikawa, H.; Yasunaga, S.Saku, K.. 2017. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on coronary atherosclerosis as assessed by intravascular ultrasound in type 2 diabetes mellitus with coronary artery disease. IJC Metabolic and Endocrine, 16: 1-9	Nicht E4
(317)	Katsuno, T.; Ikeda, H.; Ida, K.; Miyagawa, J.Namba, M.. 2013. Add-on therapy with the DPP-4 inhibitor sitagliptin improves glycemic control in insulin-treated Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Journal, 60(6): 733-42	Nicht E4
(318)	Katsuno, T.; Ikeda, H.Namba, M.. 2016. Medium-Term Effect of Add-On Therapy with the DPP-4 Inhibitor, Sitagliptin, in Insulin-Treated Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Therapy, 7(2): 309-320	Nicht E4
(319)	Katsuyama, H.; Sako, A.; Adachi, H.; Hamasaki, H.Yanai, H.. 2015. Effects of 6-month sitagliptin treatment on metabolic parameters in diabetic patients taking oral glucocorticoids: a retrospective cohort study. Journal of Clinical Medicine Research, 7(6): 479-84	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(320)	Katz, L. B.; Gambale, J. J.; Rothenberg, P. L.; Vanapalli, S. R.; Vaccaro, N.; Xi, L.; Sarich, T. C.Stein, P. P.. 2012. Effects of JNJ-38431055, a novel GPR119 receptor agonist, in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(8): 709-716	Nicht E4
(321)	Kawada, T.. 2016. Sitagliptin and cardiovascular outcomes in diabetic patients with chronic kidney disease after acute myocardial infarction. International Journal of Cardiology, 222: 1072-1073	Nicht E4
(322)	Kawamori, R.; Kaku, K.; Hanafusa, T.; Ioriya, K.; Kageyama, S.Hotta, N.. 2016. Clinical study of repaglinide efficacy and safety in type 2 diabetes mellitus patients with blood glucose levels inadequately controlled by sitagliptin. Journal of Diabetes Investigation, 7(2): 253-259	Nicht E5
(323)	Kawasaki, I.; Hiura, Y.; Tamai, A.; Yoshida, Y.; Yakusiji, Y.; Ikuno, Y.; Okada, M.; Ueno, H.; Tanaka, N.; Yamagami, K.; Fukumoto, M.Hosoi, M.. 2015. Sitagliptin reduces the urine albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes through decreasing both blood pressure and estimated glomerular filtration rate. Journal of Diabetes, 7(1): 41-46	Nicht E4
(324)	Kesavadev, J.; Pillai, P. B. S.; Shankar, A.; Krishnan, G.Jothydev, S.. 2017. Sitagliptin 100 mg vs glimepiride 1-3 mg as an add-on to insulin and metformin in type 2 diabetes (SWIM). Endocrine Connections, 6(8): 748-757	Nicht E4
(325)	Khalil, A. B.; Beshyah, S. A.; Benbarka, M. M.; DaBell, J.Bernsen, R.. 2010. The effect of sitagliptin therapy in suboptimally controlled metformin-treated type 2 diabetes patients: A middle eastern experience. International Journal of Diabetes and Metabolism, 18(2): 55-58	Nicht E4
(326)	Khan, A.; Mar, K. F.; Schilling, J.Brown, W. A.. 2018. Magnitude and pattern of placebo response in clinical trials of oral antihyperglycemic agents: Data from the U.S. Food and Drug administration, 1999-2015. Diabetes Care, 41(5): 994-1000	Nicht E4
(327)	Khan, G. H.; Aqil, M.; Pillai, K. K.; Ahmad, M. A.; Kapur, P.; Ain, M. R.; Al-Ghamdi, S. S.Shahzad, N.. 2014. Therapeutic adherence: A prospective drug utilization study of oral hypoglycemic in patients with type 2 diabetes mellitus. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 4(Supplement1): S347-S352	Nicht E4
(328)	Khanal, A.; Peterson, G. M.; Castelino, R. L.Jose, M. D.. 2015. Potentially Inappropriate Prescribing of Renally Cleared Drugs in Elderly Patients in Community and Aged Care Settings. Drugs and Aging, 32(5): 391-400	Nicht E4
(329)	Kim, H. M.; Lim, J. S.; Lee, B. W.; Kang, E. S.; Lee, H. C.Cha, B. S.. 2015. Optimal candidates for the switch from glimepiride to sitagliptin to reduce hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinology and Metabolism, 30(1): 84-91	Nicht E4
(330)	Kim, H. S.; Shin, J. A.; Lee, S. H.; Kim, E. S.; Cho, J. H.; Son, H. Y.Yoon, K. H.. 2013. A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor and sulfonylurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin. Diabetes Technology and Therapeutics, 15(10): 810-816	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(331)	Kim, S. A.; Shim, W. H.; Lee, E. H.; Lee, Y. M.; Beom, S. H.; Kim, E. S.; Yoo, J. S.; Nam, J. S.; Cho, M. H.; Park, J. S.; Ahn, C. W.Kim, K. R.. 2011. Predictive clinical parameters for the therapeutic efficacy of sitagliptin in korean type 2 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolism Journal, 35(2): 159-65	Nicht E4
(332)	Kim, S. C.; Glynn, R. J.; Liu, J.; Everett, B. M.Goldfine, A. B.. 2014. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes: a cohort study. Acta Diabetologica, 51(6): 1015-1023	Nicht E4
(333)	Kim, S. C.; Schneeweiss, S.; Glynn, R. J.; Doherty, M.; Goldfine, A. B.Solomon, D. H.. 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: A population-based cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases, 74(11): 1968-1975	Nicht E4
(334)	Kim, S. S.; Kim, I. J.; Lee, K. J.; Park, J. H.; Kim, Y. I.; Lee, Y. S.; Chung, S. C.Lee, S. J.. 2017. Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: A multicenter randomized double-blind study. Journal of Diabetes, 9(4): 412-422	Nicht E4
(335)	Kim, W. J.; Park, C. Y.; Jeong, E. H.; Seo, J. Y.; Seol, J. S.; Park, S. E.; Rhee, E. J.; Lee, W. Y.; Oh, K. W.; Park, S. W.Kim, S. W.. 2011. Retrospective analysis on the efficacy, safety and treatment failure group of sitagliptin for mean 10-month duration. Diabetes & Metabolism Journal, 35(3): 290-7	Nicht E4
(336)	Kim, Y. A.; Yoo, W. S.; Hong, E. S.; Ku, E. J.; Lim, S.; Cho, Y. M.; Park, K. S.; Jang, H. C.Choi, S. H.. 2015. Clinical characteristics and metabolic predictors of rapid responders to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor as an add-on therapy to sulfonylurea and metformin. Diabetes and Metabolism Journal, 39(6): 489-497	Nicht E4
(337)	Kim, Y. G.; Yoon, D.; Park, S.; Han, S. J.; Kim, D. J.; Lee, K. W.; Park, R. W.Kim, H. J.. 2017. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: A population-based cohort study. Circulation: Heart Failure, 10 (9) (no pagination)(e003957)	Nicht E4
(338)	King, A. B.; Montanya, E.; Pratley, R. E.; Blonde, L.; Svendsen, C. B.; Donsmark, M.Sesti, G.. 2013. Liraglutide achieves A1C targets more often than sitagliptin or exenatide when added to metformin in patients with type 2 diabetes and a baseline A1C <8.0%. Endocrine Practice, 19(1): 64-72	Nicht E4
(339)	King, I. W. M.; McDermott, M. T.Trujillo, J. M.. 2013. Initial management of severe hyperglycemia in patients with type 2 diabetes: An observational study. Diabetes Therapy, 4(2): 375-384	Nicht E4
(340)	Klarenbach, S.; Cameron, C.; Singh, S.Ur, E.. 2011. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Cmaj, 183(16): E1213-E1220	Nicht E4
(341)	Knapen, L. M.; de Jong, R. G. P. J.; Driessen, J. H. M.; Keulemans, Y. C.; van Erp, N. P.; De Bruin, M. L.; Leufkens, H. G. M.; Croes, S.de Vries, F.. 2017. Use of incretin agents and risk of acute and chronic pancreatitis: A population-based cohort study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(3): 401-411	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(342)	Kobayashi, K.; Yokoh, H.; Sato, Y.; Takemoto, M.; Uchida, D.; Kanatsuka, A.; Kuribayashi, N.; Terano, T.; Hashimoto, N.; Sakurai, K.; Hanaoka, H.; Ishikawa, K.; Onishi, S.; Yokote, K.; An, T.; Tokuyama, H.; Bujo, H.; Kawamura, H.; Shibata, T.; Tatsuno, I.; Ishibashi, T.; Mikami, K.; Yamada, K.; Hirota, Y.; Tadokoro, N.; Tokuyama, T.; Ishibashi, R.; Nakamura, S.; Tashiro, J.; Yamamoto, K.; Ban, T.; Sano, R.; Ito, H.; Tanaka, T.; Nishimura, S.; Saito, K.; Nishimura, M.; Fuse, M.; Mimura, M.; Suzuki, S.; Tachibana, K.; Yamada, M.; Ishikawa, T.; Nakamura, M.; Oji, T.Fujimoto, M.. 2014. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): A multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(8): 761-765	Nicht E4
(343)	Kodera, R.; Shikata, K.; Nakamura, A.; Okazaki, S.; Nagase, R.; Nakatou, T.; Haisa, S.; Hida, K.; Miyashita, K.Makino, H.. 2017. The glucose-lowering efficacy of sitagliptin in obese japanese patients with type 2 diabetes. Internal Medicine, 56(6): 605-613	Nicht E4
(344)	Kojima, Y.; Kaga, H.; Hayashi, S.; Kitazawa, T.; Iimura, Y.; Ohno, M.; Yoshitsugu, M.; Fujiwara, M.Hiyoshi, T.. 2013. Comparison between sitagliptin and nateglinide on postprandial lipid levels: The STANDARD study. World Journal of Diabetes, 4(1): 8-13	Nicht E4
(345)	Kondo, Y.; Harada, N.; Hamasaki, A.; Kaneko, S.; Yasuda, K.; Ogawa, E.; Harashima, S.; Yoneda, H.; Fujita, Y.; Kitano, N.; Nakamura, Y.; Matsuo, F.; Shinji, M.; Hinotsu, S.; Nakayama, T.; Inagaki, N.group, M. S.. 2016. Sitagliptin monotherapy has better effect on insulinogenic index than glimepiride monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 52-week, multicenter, parallel-group randomized controlled trial. Diabetology & metabolic syndrome, 8: 15	Nicht E4
(346)	Koren, S.; Shemesh-Bar, L.; Tirosh, A.; Peleg, R. K.; Berman, S.; Hamad, R. A.; Vinker, S.; Golik, A.Efrati, S.. 2012. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. Diabetes Technology and Therapeutics, 14(7): 561-567	Nicht E4
(347)	Kosi-Trebotic, L.; Thomas, A.; Harreiter, J.; Chmelik, M.; Trattnig, S.Kautzky-Willer, A.. 2017. Gliptin therapy reduces hepatic and myocardial fat in type 2 diabetic patients. European Journal of Clinical Investigation, 47(11): 829-838	Nicht E4
(348)	Kothny, W.; Lukashevich, V.; Foley, J. E.; Rendell, M. S.Schweizer, A.. 2015. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial. Diabetologia, 58(9): 2020-2026	Nicht E4
(349)	Koyanagawa, N.; Miyoshi, H.; Ono, K.; Nakamura, A.; Cho, K. Y.; Yamamoto, K.; Takano, Y.; Dan-noura, M.Atsumi, T.. 2016. Comparative effects of vildagliptin and sitagliptin determined by continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Journal, 63(8): 747-753	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(350)	Kozawa, J.; Kitamura, T.; Nishizawa, H.; Yasuda, T.; Maeda, N.; Otsuki, M.; Okita, K.; Iwahashi, H.; Kaneto, H.; Funahashi, T.; Imagawa, A.Shimomura, I.. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are effective in Japanese type 2 diabetic patients with sustained endogenous insulin-secreting capacity, a higher body mass index and insulin resistance. Journal of Diabetes Investigation, 4(2): 190-194	Nicht E4
(351)	Krobot, K. J.; Ferrante, S. A.; Davies, M. J.; Seck, T.; Meininger, G. E.; Williams-Herman, D.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2012. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: A pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA1<inf>c</inf> value. Current Medical Research and Opinion, 28(8): 1281-1287	Nicht E4
(352)	Ku, E. J.; Jung, K. Y.; Kim, Y. J.; Kim, K. M.; Moon, J. H.; Choi, S. H.; Cho, Y. M.; Park, K. S.; Jang, H. C.; Lim, S.Ahren, B.. 2015. Four-year durability of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice; COSMIC study. PLoS ONE, 10 (6) (no pagination)(e0129477)	Nicht E4
(353)	Kubota, A.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Matoba, K.; Jin, Y.; Minagawa, F.; Obana, M.; Iemitsu, K.; Ito, S.; Amamiya, H.; Kaneshiro, M.; Takai, M.; Kaneshige, H.; Hoshino, K.; Ishikawa, M.; Minami, N.; Takuma, T.; Sasai, N.; Aoyagi, S.; Kawata, T.; Mokubo, A.; Takeda, H.; Honda, S.; Machimura, H.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Naka, Y.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2012. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy and combination therapy in Japanese type 2 diabetes patients. Journal of Diabetes Investigation, 3(6): 503-509	Nicht E4
(354)	Kubota, A.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Matoba, K.; Jin, Y.; Minagawa, F.; Obana, M.; Iemitsu, K.; Ito, S.; Amemiya, H.; Kaneshiro, M.; Takai, M.; Kaneshige, H.; Hoshino, K.; Ishikawa, M.; Minami, N.; Takuma, T.; Sasai, N.; Aoyagi, S.; Kawata, T.; Mokubo, A.; Takeda, H.; Honda, S.; Machimura, H.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Naka, Y.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2012. Pleiotropic effects of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients. Journal of Clinical Medicine Research, 4(5): 309-13	Nicht E4
(355)	Kubota, A.; Matsuba, I.; Saito, T.; Nabe, K.Seino, Y.. 2011. Secretory units of islets in transplantation index is a useful clinical marker to evaluate the efficacy of sitagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation, 2(5): 377-380	Nicht E4
(356)	Kubota, A.; Yabe, D.; Kanamori, A.; Kuroe, A.; Takahashi, N.; Saito, T.; Matsuba, I.; Nabe, K.; Kurose, T.Seino, Y.. 2014. Factors influencing the durability of the glucose-lowering effect of sitagliptin combined with a sulfonylurea. Journal of Diabetes Investigation, 5(4): 445-448	Nicht E4
(357)	Kubota, Y.; Miyamoto, M.; Takagi, G.; Ikeda, T.; Kirinoki-Ichikawa, S.; Tanaka, K.Mizuno, K.. 2012. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. Journal of Korean Medical Science, 27(11): 1364-70	Nicht E4
(358)	Kumar, A. A.; Palamaner Subash Shantha, G.; Kahan, S.; Samson, R. J.; Boddu, N. D.Cheskin, L. J.. 2012. Intentional weight loss and dose reductions of anti-diabetic medications--a retrospective cohort study. PLoS ONE [Electronic Resource], 7(2): e32395	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(359)	Kumar, S.; Pathak, A. K.; Saikia, D.Kumar, A.. 2015. Efficacy, safety and treatment satisfaction of glimepiride vs sitagliptin in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 9(12): FC07-FC10	Nicht E4
(360)	Kuniss, N.; Kramer, G.; Muller, N.; Kloos, C.; Wolf, G.Muller, U. A.. 2016. History of mild hypoglycaemia does not affect the prevalence of diabetes-related distress in people with diabetes. Acta Diabetologica, 53(5): 833-838	Nicht E4
(361)	Kuramitsu, S.; Miyauchi, K.; Yokoi, H.; Suwa, S.; Nishizaki, Y.; Yokoyama, T.; Nojiri, S.; Iwabuchi, M.; Shirai, S.; Ando, K.; Okazaki, S.; Tamura, H.; Watada, H.Daida, H.. 2017. Effect of sitagliptin on plaque changes in coronary artery following acute coronary syndrome in diabetic patients: The ESPECIAL-ACS study. Journal of Cardiology, 69(1): 369-376	Nicht E4
(362)	Kuribayashi, N.. 2013. Clinical study of insulin secretagogues in Japanese patients with type 2 diabetes: One-year comparison between the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin and the sulfonylurea glimepiride. [Japanese]. Therapeutic Research, 34(4): 521-530	Nicht E4
(363)	Kurozumi, A.; Okada, Y.; Sugai, K.; Torimoto, K.Tanaka, Y.. 2018. Comparison of the Effects of Teneligliptin and Sitagliptin, Two Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors with Different Half-Lives, on Glucose Fluctuation and Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Uoeh, 40(1): 1-9	Nicht E4
(364)	Kushiyama, A.; Kikuchi, T.; Tanaka, K.; Tahara, T.; Takao, T.; Onishi, Y.; Yoshida, Y.; Kawazu, S.Iwamoto, Y.. 2016. Prediction of the effect on antihyperglycaemic action of sitagliptin by plasma active form glucagon-like peptide-1. World Journal of Diabetes, 7(11): 230-238	Nicht E4
(365)	Kusterer, K.; Russmann, H. J.; Voss, B.Bestehorn, K.. 2010. Treatment of type2 diabetes with sitagliptin - A noninterventional study. [German]. Diabetologie und Stoffwechsel, 5(4): 242-250	Nicht E5
(366)	Kusunoki, M.; Sato, D.; Nakamura, T.; Oshida, Y.; Tsutsui, H.; Natsume, Y.; Tsutsumi, K.Miyata, T.. 2015. The Beneficial Effects of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin on Hemoglobin A1c and Serum Lipids in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Drug Research, 66(1): 18-22	Nicht E4
(367)	Kutoh, E.; Hirate, M.Wada, A.. 2015. Distinct glucose-lowering properties in good responders treated with sitagliptin and alogliptin. International Journal of Clinical Practice, 69(11): 1296-1302	Nicht E4
(368)	Kutoh, E.; Wada, A.Terayama, S.. 2016. Teneligliptin, a Chemotype Prolyl-Thiazolidine-Based Novel Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor with Insulin Sensitizing Properties. Clinical Drug Investigation, 36(10): 809-818	Nicht E4
(369)	Kvapil, M.. 2016. The role of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes based on the results of the TECOS study. [Czech]. Kardiologicka Revue, 18(1): 52-54	Nicht E4
(370)	Lafeuille, M. H.; Grittner, A. M.; Gravel, J.; Bailey, R. A.; Martin, S.; Garber, L.; Duh, M. S.Lefebvre, P.. 2015. Economic simulation of canagliflozin and sitagliptin treatment outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control. Journal of Medical Economics, 18(2): 113-125	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(371)	Lage, M. J.; Fabunmi, R.; Boye, K. S.Misurski, D. A.. 2009. Comparison of costs among patients with type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin therapy. Advances in Therapy, 26(2): 217-229	Nicht E4
(372)	Lai, Y. J.; Hu, H. Y.; Chen, H. H.Chou, P.. 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes in Taiwan: A population-based cohort study. Medicine (United States), 94 (43) (no pagination)(e1906)	Nicht E4
(373)	Lando, H. M.; Alattar, M.Dua, A. P.. 2012. Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagonlike peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. Endocrine Practice, 18(4): 472-477	Nicht E4
(374)	Langer, J.; Hunt, B.Valentine, W. J.. 2013. Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes failing metformin monotherapy in the United States. Journal of Managed Care Pharmacy, 19(3): 237-246	Nicht E4
(375)	Lavalle-Gonzalez, F. J.; Eliaschewitz, F. G.; Cerdas, S.; Chacon Mdel, P.; Tong, C.Alba, M.. 2016. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America. Current Medical Research & Opinion, 32(3): 427-39	Nicht E4
(376)	Lavalle-Gonzalez, F. J.; Januszewicz, A.; Davidson, J.; Tong, C.; Qiu, R.; Canovatchel, W.Meininger, G.. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: A randomised trial. Diabetologia, 56(12): 2582-2592	Nicht E4
(377)	Lee, C. S.; Tan, J. H. M.; Sankari, U.; Koh, Y. L. E.Tan, N. C.. 2017. Assessing oral medication adherence among patients with type 2 diabetes mellitus treated with polytherapy in a developed Asian community: A cross-sectional study. BMJ Open, 7 (9) (no pagination)(e016317)	Nicht E4
(378)	Lee, W. C.; Dekoven, M.; Bouchard, J.; Massoudi, M.Langer, J.. 2014. Improved real-world glycaemic outcomes with liraglutide versus other incretin-based therapies in type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(9): 819-826	Nicht E4
(379)	Lee, W. C.; Samyshkin, Y.; Langer, J.Palmer, J. L.. 2012. Long-term clinical and economic outcomes associated with liraglutide versus sitagliptin therapy when added to metformin in the treatment of type 2 diabetes: A CORE diabetes model analysis. Journal of Medical Economics, 15(SUPPL. 2): 28-37	Nicht E4
(380)	Lee, Y. K.; Song, S. O.; Kim, K. J.; Cho, Y.; Choi, Y.; Yun, Y.; Lee, B. W.; Kang, E. S.; Cha, B. S.Lee, H. C.. 2013. Glycemic effectiveness of metformin-based dual-combination therapies with sulphonylurea, pioglitazone, or DPP4-inhibitor in drug-naive Korean type 2 diabetic patients. Diabetes and Metabolism Journal, 37(6): 465-474	Nicht E4
(381)	Leibovitz, E.; Gottlieb, S.; Goldenberg, I.; Gevrielov-Yusim, N.; Matetzky, S.Gavish, D.. 2013. Sitagliptin pretreatment in diabetes patients presenting with acute coronary syndrome: Results from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS). Cardiovascular Diabetology, 12 (1) (no pagination)(53)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(382)	Leiter, L. A.; Carr, M. C.; Stewart, M.; Jones-Leone, A.; Scott, R.; Yang, F.Handelsman, Y.. 2014. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: A randomized phase III study. Diabetes Care, 37(10): 2723-2730	Nicht E4
(383)	Leiter, L. A.; Forst, T.; Polidori, D.; Balis, D. A.; Xie, J.Sha, S.. 2016. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. Diabetes and Metabolism, 42(1): 25-32	Nicht E4
(384)	Leung, M.; Leung, D. Y.Wong, V. W.. 2016. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiac and endothelial function in type 2 diabetes mellitus: A pilot study. Diabetes and Vascular Disease Research, 13(3): 236-243	Nicht E4
(385)	Li, C. J.; Liu, X. J.; Bai, L.; Yu, Q.; Zhang, Q. M.; Yu, P.Yu, D. M.. 2014. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. Diabetology and Metabolic Syndrome, 6 (1) (no pagination)(69)	Nicht E4
(386)	Li, S.; Li, H.; Wang, R.Zhang, J. P.. 2017. The effect of sitagliptin on obese patients with insulin treatment-induced diabetes mellitus. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 21(15): 3490-3495	Nicht E4
(387)	Li, X.; Li, A.; Wu, L.; Wang, F.; Geng, J.; Liu, J.Bai, X.. 2017. Effect of the monotherapy of sitagliptin on glycemic control of patients with type 2 diabetes in different duration. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews, 11(Supplement 2): S821-S825	Nicht E4
(388)	Li, X.; Zhang, Z.Duke, J.. 2014. Glucagon-like peptide 1-based therapies and risk of pancreatitis: A self-controlled case series analysis. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 23(3): 234-239	Nicht E4
(389)	Li, Y.; Li, L.; Ou, M.; Xu, X.; Li, M.Chen, C.. 2015. Impact of sitagliptin on aspirin resistance in patients with Type 2 diabetes mellitus. [Chinese]. Zhong nan da xue xue bao, Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences. 40(11): 1186-1191	Nicht E4
(390)	Liao, K. F.; Lin, C. L.; Lai, S. W.Chen, W. C.. 2016. Sitagliptin use and risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: A population-based case-control study in Taiwan. European Journal of Internal Medicine, 27: 76-79	Nicht E4
(391)	Liao, W. L.; Lee, W. J.; Chen, C. C.; Lu, C. H.; Chen, C. H.; Chou, Y. C.; Lee, I. T.; Sheu, W. H. H.; Wu, J. Y.; Yang, C. F.; Wang, C. H.Tsai, F. J.. 2017. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a Taiwanese population with type 2 diabetes. Oncotarget, 8(11): 18050-18058	Nicht E4
(392)	Lim, S.; An, J. H.; Shin, H.; Khang, A. R.; Lee, Y.; Ahn, H. Y.; Yoon, J. W.; Kang, S. M.; Choi, S. H.; Cho, Y. M.; Park, K. S.Jang, H. C.. 2012. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: The COSMETIC study. Clinical Endocrinology, 77(2): 215-223	Nicht E4
(393)	Lima-Martinez, M. M.; Paoli, M.; Rodney, M.; Balladares, N.; Contreras, M.; D'Marco, L.Iacobellis, G.. 2016. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. Endocrine, 51(3): 448-455	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(394)	Lin, S. Y.; Hsu, W. H.; Lin, C. C.; Lin, C. L.; Tsai, C. H.; Yeh, H. C.; Hsu, C. Y.Kao, C. H.. 2018. Sitagliptin and fractures in type 2 diabetes: A nationwide population-based propensity-matching study. Frontiers in Pharmacology, 9 (JUN) (no pagination)(677)	Nicht E4
(395)	Lind, M.; Matsson, P. O.; Linder, R.; Svenningsson, I.; Jorgensen, L.; Ploug, U. J.; Gydesen, H.; Dorkhan, M.; Larsen, S.Johansson, G.. 2016. Clinical Effectiveness of Liraglutide vs Sitagliptin on Glycemic Control and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Assessment in Sweden. Diabetes Therapy, 7(2): 321-333	Nicht E4
(396)	Linjawi, S.; Sothiratnam, R.; Sari, R.; Andersen, H.; Hiort, L. C.Rao, P.. 2015. The study of once- and twice-daily biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) with sitagliptin, and twice-daily BIAsp 30 without sitagliptin, in patients with type 2 diabetes uncontrolled on sitagliptin and metformin - The Sit2Mix trial. Primary Care Diabetes, 9(5): 370-376	Nicht E4
(397)	Liu, C. T.; Chen, T. H.; Chen, H. H.; Lin, Y. C.Chen, T. W.. 2012. Effect of Sitagliptin on Blood Pressure and Estimated Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients Using an Angiotensin II Receptor Blocker. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 4(6): 334-337	Nicht E4
(398)	Liu, S. C.; Chien, K. L.; Wang, C. H.; Chen, W. C.Leung, C. H.. 2013. Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea. Endocrine Practice, 19(6): 980-988	Nicht E4
(399)	Liu, X.; Mei, T.; Chen, W.Ye, S.. 2017. Comparison of Antidiabetic Medications during the Treatment of Atherosclerosis in T2DM Patients. Mediators of Inflammation, 2017 (no pagination)(5032708)	Nicht E4
(400)	Lovshin, J. A.; Rajasekeran, H.; Lytvyn, Y.; Lovblom, L. E.; Khan, S.; Alemu, R.; Locke, A.; Lai, V.; He, H.; Hittle, L.; Wang, W.; Drucker, D. J.Cherney, D. Z. I.. 2017. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition stimulates distal tubular natriuresis and increases in circulating sdf-1a1-67 in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 40(8): 1073-1081	Nicht E4
(401)	Lovshin, J. A.; Rajasekeran, H.; Lytvyn, Y.; Lovblom, L. E.; Khan, S.; Alemu, R.; Locke, A.; Lai, V.; He, H.; Hittle, L.; Wang, W.; Drucker, D. J.Cherney, D. Z. I.. 2017. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Stimulates Distal Tubular Natriuresis and Increases in Circulating SDF-1[alpha]. Diabetes care, 40(8): 1073-1081	Nicht E4
(402)	Ludvik, B.Daniela, L.. 2011. Efficacy and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. A prospective observational study in Austrian primary care. [German]. Wiener Klinische Wochenschrift, 123(7-8): 235-240	Nicht E4
(403)	MacConell, L.; Gurney, K.; Malloy, J.; Zhou, M.Kolterman, O.. 2015. Safety and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: An integrated analysis of 4,328 patients. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 8: 241-253	Nicht E4
(404)	Machado-Duque, M. E.; Ramirez-Riveros, A. C.Machado-Alba, J. E.. 2017. Effectiveness and clinical inertia in patients with antidiabetic therapy. International Journal of Clinical Practice, 71 (6) (no pagination)(e12954)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(405)	Maeda, H.; Kubota, A.; Kanamori, A.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2013. Long-term efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes (ASSET-K1) to a target of HbA<inf>1c</inf>>7%. Journal of Endocrinological Investigation, 36(8): 568-573	Nicht E4
(406)	Maeda, H.; Kubota, A.; Kanamori, A.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2015. Effects of sitagliptin on the serum creatinine in Japanese type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 108(3): e42-e45	Nicht E4
(407)	Maeda, H.; Kubota, A.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2012. The safety, efficacy and predictors for HbA1c reduction of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 95(1): e20-e22	Nicht E4
(408)	Majumdar, S. R.; Josse, R. G.; Lin, M.Eurich, D. T.. 2016. Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 101(5): 1963-1969	Nicht E4
(409)	Makdissi, A.; Ghanim, H.; Vora, M.; Green, K.; Abuaysheh, S.; Chaudhuri, A.; Dhindsa, S.Dandona, P.. 2012. Sitagliptin exerts an antinflammatory action. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 97(9): 3333-3341	nicht E4
(410)	Malloy, J.; Meloni, A.Han, J.. 2013. Efficacy and tolerability of exenatide once weekly versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective analysis of pooled clinical trial data. Postgraduate medicine, 125(3): 58-67	nicht E4
(411)	Mamtora, S.; Sandinha, T.; Carey, P. E.Steel, D. H. W.. 2017. Optimizing Medical Management in Patients with Sight-Threatening Diabetic Retinopathy. Ophthalmology and Therapy, 6(1): 105-114	Nicht E2
(412)	Mamza, J.; Mehta, R.; Donnelly, R.Idris, I.. 2015. Comparative Efficacy of Adding Sitagliptin to Metformin, Sulfonylurea or Dual Therapy: A Propensity Score-Weighted Cohort Study. Diabetes Therapy, 6(2): 213-226	Nicht E4
(413)	Mamza, J.; Mehta, R.; Donnelly, R.Idris, I.. 2016. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: A retrospective cohort study. Annals of Medicine, 48(4): 224-234	Nicht E4
(414)	Manda, N.. 2015. Influence on HbAlc control with sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes : Sitagliptin Hokkaido investigation in Japanese patients with type II diabetes (SHIP II) study. [Japanese]. Therapeutic Research, 36(12): 1189-1197	Nicht E4
(415)	Marfella, R.; Barbieri, M.; Grella, R.; Rizzo, M. R.; Nicoletti, G. F.Paolisso, G.. 2010. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. Journal of Diabetes and its Complications, 24(2): 79-83	Nicht E4
(416)	Marso, S. P.; Hardy, E.; Han, J.; Wang, H.Chilton, R. J.. 2018. Changes in Heart Rate Associated with Exenatide Once Weekly: Pooled Analysis of Clinical Data in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 03: 03	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(417)	Maruhashi, T.; Higashi, Y.; Kihara, Y.; Yamada, H.; Sata, M.; Ueda, S.; Odawara, M.; Terauchi, Y.; Dai, K.; Ohno, J.; Iida, M.; Sano, H.; Tomiyama, H.; Inoue, T.; Tanaka, A.; Murohara, T.; Node, K.; Ajioka, M.; Aoyama, T.; Babazono, T.; Bando, Y. K.; Daida, H.; Fukui, J.; Hamano, K.; Hashimoto, S.; Hayashi, K.; Hirano, T.; Horibe, H.; Ibaraki, K.; Iino, T.; Iino, K.; Ito, H.; Ishibashi, Y.; Ishiguro, Y. S.; Yasu, T.; Ishihara, M.; Ishiki, R.; Ishizu, T.; Ito, M.; Iwama, Y.; Izawa, H.; Kaku, K.; Kamiya, H.; Kan, K.; Kashihara, N.; Kimura, A.; Kishimoto, I.; Kitagawa, K.; Kitakaze, M.; Kitano, T.; Kizaki, Y.; Kohara, K.; Koiwaya, H.; Kondo, T.; Kosaka, T.; Kuriyama, N.; Kuroki, S.; Maemura, K.; Masuzaki, H.; Matsuhisa, M.; Miwa, K.; Miwa, T.; Yasuoka, C.; Miyazaki, T.; Mori, K.; Mune, T.; Nakadaira, I.; Nakamura, M.; Nakashima, Y.; Nakayama, M.; Nanasato, M.; Nitta, K.; Oguma, Y.; Ohmura, H.; Okubo, S.; Oyama, J. I.; Yamamoto, H.; Ri, S.; Sadamatsu, K.; Saitoh, M.; Sakakibara, M.; Sato, Y.; Shibata, Y.; Shigeta, T.; Shimada, K.; Somura, F.; Takei, T.; Tanaka, T.; Tanioka, Y.; Terasawa, A.; Tsujii, M.; Tsuruoka, S.; Tsutsui, H.; Umeda, H.; Urashima, M.; Watanabe, H.; Yamada, T.; Watarai, M.; Yamashina, A.; Yamashita, K.Yokoi, K.. 2016. Long-term effect of sitagliptin on endothelial function in type 2 diabetes: A sub-analysis of the PROLOGUE study. Cardiovascular Diabetology, 15 (1) (no pagination)(134)	Nicht E4
(418)	Masuda, D.; Kobayashi, T.; Sairyou, M.; Hanada, H.; Ohama, T.; Koseki, M.; Nishida, M.; Maeda, N.; Kihara, S.; Minami, T.; Yanagi, K.; Sakata, Y.Yamashita, S.. 2017. Effects of a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (GLORIA Trial). Journal of Atherosclerosis & Thrombosis, 02: 02	Nicht E4
(419)	Masuda, D.; Kobayashi, T.; Sairyou, M.; Hanada, H.; Ohama, T.; Koseki, M.; Nishida, M.; Maeda, N.; Kihara, S.; Minami, T.; Yanagi, K.; Sakata, Y.Yamashita, S.. 2018. Effects of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin on glycemic control and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus (GLORIA trial). Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 25(6): 512-520	Nicht E4
(420)	Mathieu, C.; Shankar, R. R.; Lorber, D.; Umpierrez, G.; Wu, F.; Xu, L.; Golm, G. T.; Latham, M.; Kaufman, K. D.Engel, S. S.. 2015. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. Diabetes Therapy, 6(2): 127-142	Nicht E4
(421)	Matsubara, J.; Sugiyama, S.; Akiyama, E.; Iwashita, S.; Kurokawa, H.; Ohba, K.; Maeda, H.; Fujisue, K.; Yamamoto, E.; Kaikita, K.; Hokimoto, S.; Jinnouchi, H.Ogawa, H.. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. Circulation Journal, 77(5): 1337-1344	Nicht E4
(422)	Matsuda, S.; Tam, T.; Singh, R. P.; Kaiser, P. K.; Petkovsek, D.; Zanella, M. T.Ehlers, J. P.. 2015. Impact of Insulin Treatment in Diabetic Macular Edema Therapy in Type 2 Diabetes. Canadian Journal of Diabetes, 39(1): 73-77	Nicht E2
(423)	Matsuhashi, T.; Sano, M.; Fukuda, K.; Kohsaka, S.Suzuki, Y.. 2012. Sitagliptin counteracts seasonal fluctuation of glycemic control. World Journal of Diabetes, 3(6): 118-122	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(424)	Matsui, M.; Takahashi, Y.; Takebe, N.; Takahashi, K.; Nagasawa, K.; Honma, H.; Oda, T.; Ono, M.; Nakagawa, R.; Sasai, T.; Togashi, H.; Hangai, M.; Kajiwara, T.; Taneichi, H.; Ishigaki, Y.Satoh, J.. 2015. Response to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin-6 promoter region under a certain level of physical activity. Journal of Diabetes Investigation, 6(2): 173-181	Nicht E4
(425)	Matsushima, Y.; Takeshita, Y.; Kita, Y.; Otoda, T.; Kato, K.; Toyama-Wakakuri, H.; Akahori, H.; Shimizu, A.; Hamaguchi, E.; Nishimura, Y.; Kanamori, T.; Kaneko, S.Takamura, T.. 2016. Pleiotropic effects of sitagliptin versus voglibose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled via diet and/or a single oral antihyperglycemic agent: a multicenter, randomized trial. BMJ Open Diabetes Research & Care, 4(1): e000190	Nicht E4
(426)	McCormick, L. M.; Kydd, A. C.; Read, P. A.; Ring, L. S.; Bond, S. J.; Hoole, S. P.Dutka, D. P.. 2014. Chronic Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition With Sitagliptin Is Associated With Sustained Protection Against Ischemic Left Ventricular Dysfunction in a Pilot Study of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. Circulation: Cardiovascular Imaging, 7(2): 274-281	Nicht E4
(427)	McFarland, M. S.; Cross, L. B.; Gross, B.; Gentry, C.; Tunney, J.Patel, U. P.. 2009. Drug use evaluation of sitagliptin dosing by pharmacist versus nonpharmacist clinicians in an internal medicine department of a private physician-owned multispecialty clinic. Journal of Managed Care Pharmacy, 15(7): 563-567	Nicht E4
(428)	McFarland, M. S.; Markley, B. M.; Zhang, P.Hudson, J. Q.. 2012. Evaluation of Modification of Diet in Renal Disease Study and Cockcroft-Gault equations for sitagliptin dosing. Journal of Nephrology, 25(4): 515-22	Nicht E4
(429)	McGovern, A.; Hinton, W.; Calderara, S.; Munro, N.; Whyte, M.de Lusignan, S.. 2018. A Class Comparison of Medication Persistence in People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. Diabetes Therapy, 9(1): 229-242	Nicht E4
(430)	McGuire, D. K.; Van De Werf, F.; Armstrong, P. W.; Standl, E.; Koglin, J.; Green, J. B.; Bethel, M. A.; Cornel, J. H.; Lopes, R. D.; Halvorsen, S.; Ambrosio, G.; Buse, J. B.; Josse, R. G.; Lachin, J. M.; Pencina, M. J.; Garg, J.; Lokhnygina, Y.; Holman, R. R.Peterson, E. D.. 2016. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiology, 1(2): 126-135	Nicht E4
(431)	Meguro, S.; Kawai, T.; Matsuhashi, T.; Sano, M.; Fukuda, K.; Itoh, H.Suzuki, Y.. 2014. Basal-supported oral therapy with sitagliptin counteracts rebound hyperglycemia caused by GLP-1 tachyphylaxis. International Journal of Endocrinology, 2014 (no pagination)(927317)	Nicht E4
(432)	Mellander, A.; Billger, M.; Johnsson, E.; Traff, A. K.; Yoshida, S.Johnsson, K.. 2016. Hypersensitivity Events, Including Potentially Hypersensitivity-Related Skin Events, with Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. Clinical Drug Investigation, 36(11): 925-933	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(433)	Meloni, A. R.; DeYoung, M. B.; Han, J.; Best, J. H.Grimm, M.. 2013. Treatment of patients with type 2 diabetes with exenatide once weekly versus oral glucose-lowering medications or insulin glargine: Achievement of glycemic and cardiovascular goals. Cardiovascular Diabetology, 12 (1) (no pagination)(48)	Nicht E4
(434)	Meyers, J. L.; Candrilli, S. D.Kovacs, B.. 2011. Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database: Rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment. Postgraduate Medicine, 123(3): 133-143	Nicht E4
(435)	Mezquita-Raya, P.; Reyes-Garcia, R.; Moreno-Perez, O.; Escalada-San Martin, J.; Angel Rubio Herrera, M.Lopez de la Torre Casares, M.. 2015. Clinical Effects of Liraglutide in a Real-World Setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. Diabetes Therapy, 6(2): 173-185	Nicht E4
(436)	Mikada, A.; Narita, T.; Yokoyama, H.; Yamashita, R.; Horikawa, Y.; Tsukiyama, K.Yamada, Y.. 2014. Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. "The MASTER randomized, controlled trial". Diabetes Research and Clinical Practice, 106(3): 538-547	Nicht E4
(437)	Miller, S.; Krumins, T.; Zhou, H.; Huyck, S.; Johnson, J.; Golm, G.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2018. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 08: 08	Nicht E4
(438)	Milligan, F. J.; Krentz, A. J.Sinclair, A. J.. 2011. Diabetes medication patient safety incident reports to the National Reporting and Learning Service: The care home setting. Diabetic Medicine, 28(12): 1537-1540	Nicht E4
(439)	Min, T.; Davies, G. I.; Rice, S.; Chess, J.Stephens, J. W.. 2018. Treatment choices for the glycaemic management of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: Analysis of the SAIL patient linked dataset. Diabetes & Metabolic Syndrome, 12(2): 123-127	Nicht E4
(440)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Gosho, M.; Ishii, H.; Shimomura, I.Watada, H.. 2017. The Influence of Sitagliptin on Treatment-Related Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Treatment: A Prespecified Sub-Analysis. Diabetes Therapy, 8(3): 693-704	Nicht E4
(441)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2017. Dose-Dependent Effect of Sitagliptin on Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Treatment: A Post Hoc Analysis. Diabetes Therapy, 8(5): 1135-1146	Nicht E4
(442)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2017. The Effect of Sitagliptin on the Regression of Carotid Intima-Media Thickening in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation. International Journal of Endocrinology, 2017 (no pagination)(1925305)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(443)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Kuribayashi, N.; Osonoi, T.; Kaneto, H.; Kosugi, K.; Umayahara, Y.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2017. Relationship between frequency of hypoglycemic episodes and changes in carotid atherosclerosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Scientific Reports, 7: 39965	Nicht E4
(444)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Onuma, T.; Kuribayashi, N.; Osonoi, T.; Kaneto, H.; Kosugi, K.; Umayahara, Y.; Yamamoto, T.; Matsumoto, K.; Yokoyama, H.; Tsugawa, M.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2014. Rationale, design, and baseline characteristics of a clinical trial for prevention of atherosclerosis in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus using DPP-4 inhibitor: The Sitagliptin Preventive study of Intima-media thickness Evaluation (SPIKE). Diabetology and Metabolic Syndrome, 6 (1) (no pagination)(35)	Nicht E4
(445)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Onuma, T.; Kuribayashi, N.; Osonoi, T.; Kaneto, H.; Kosugi, K.; Umayahara, Y.; Yamamoto, T.; Matsumoto, K.; Yokoyama, H.; Tsugawa, M.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2016. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): A randomized controlled trial. Diabetes Care, 39(3): 455-464	Nicht E4
(446)	Mitchell, B. D.; Eby, E. L.Lage, M. J.. 2013. Glycemic control and the first use of oral antidiabetic agents among patients with type 2 diabetes mellitus. Current Medical Research and Opinion, 29(12): 1587-1597	Nicht E2
(447)	Mizuno, S.. 2017. Clinical efficacy of high dose sitagliptin: Change on blood glucose and laboratory data after the switching to sitagliptin (100 mg/day) from vildagliptin (100 mg/day) in patients with type 2 diabetes. [Japanese]. Therapeutic Research, 38(4): 401-407	Nicht E4
(448)	Mohammedi, K.. 2016. Results of the TECOS study. Medecine des Maladies Metaboliques, 10(3 Supplement1): 87-88	Nicht E4
(449)	Mohan Dallumal, R.; Chua, S. S.; Wu, D. B.Vethakkan, S. R.. 2015. Sitagliptin: Is It Effective in Routine Clinical Practice?. International Journal of Endocrinology Print, 2015: 950571	Nicht E4
(450)	Mohan, V.; Yang, W.; Son, H. Y.; Xu, L.; Noble, L.; Langdon, R. B.; Amatruda, J. M.; Stein, P. P.Kaufman, K. D.. 2009. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. Diabetes Research and Clinical Practice, 83(1): 106-116	Nicht E4
(451)	Monami, M.; Ragghianti, B.; Zannoni, S.; Vitale, V.; Nreu, B.Mannucci, E.. 2016. Identification of predictors of response to basal insulin and DPP4 inhibitors in patients with type 2 diabetes failing to other therapies. Acta Diabetologica, 53(1): 35-40	Nicht E4
(452)	Monnier, L.; Colette, C.; Comenducci, A.; Vallee, D.Dejager, S.. 2012. Add-on therapies to metformin in type 2 diabetes: What modulates the respective decrements in postprandial and basal glucose? Diabetes Technology and Therapeutics, 14(10): 943-950	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(453)	Monnier, L.; Dejager, S.; Serusclat, P.; Petit, C.; Valensi, P.; Huet, D.; Raccah, D.; Colette, C.; Quere, S.Guerci, B.. 2014. Vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Are they equivalent? Results of the OPTIMA study. [French]. Medecine des Maladies Metaboliques, 8(4): 415-422	Nicht E4
(454)	Montilla, S.; Marchesini, G.; Sammarco, A.; Trotta, M. P.; Siviero, P. D.; Tomino, C.; Melchiorri, D.; Pani, L.Group, A. A.-d. M.. 2014. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases, 24(12): 1346-53	Nicht E4
(455)	Morgan, C. L.; Mukherjee, J.; Jenkins-Jones, S.; Holden, S. E.Currie, C. J.. 2014. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: Association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(10): 977-983	Nicht E4
(456)	Mori, H.; Okada, Y.; Arao, T.Tanaka, Y.. 2014. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation, 5(3): 313-319	Nicht E4
(457)	Mori, Y.; Taniguchi, Y.; Matsuura, K.; Sezaki, K.; Yokoyama, J.Utsunomiya, K.. 2011. Effects of sitagliptin on 24-H glycemic changes in japanese patients with type 2 diabetes assessed using continuous glucose monitoring. Diabetes Technology and Therapeutics, 13(7): 699-703	Nicht E4
(458)	Mori, Y.; Taniguchi, Y.; Miyazaki, S.; Yokoyama, J.Utsunomiya, K.. 2013. Effects of add-on treatment with sitagliptin on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy. Diabetes Technology and Therapeutics, 15(3): 237-240	Nicht E4
(459)	Moriwaki, K.; Takeuchi, T.; Fujimoto, N.; Sawai, T.; Sato, Y.; Kumagai, N.; Masuda, J.; Nakamori, S.; Ishida, M.; Yamada, N.; Nakamura, M.; Sakuma, H.; Ito, M.Dohi, K.. 2018. Effect of Sitagliptin on Coronary Flow Reserve Assessed by Magnetic Resonance Imaging in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. Circulation Journal, 12: 12	Nicht E4
(460)	Moses, R. G.; Round, E.; Shentu, Y.; Golm, G. T.; O'Neill E, A.; Gantz, I.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2016. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. Journal of Diabetes.,	Nicht E4
(461)	Mostafa, S. A.; Coleman, R. L.; Agbaje, O. F.; Gray, A. M.; Holman, R. R.Bethel, M. A.. 2018. Modelling incremental benefits on complications rates when targeting lower HbA<inf>1c</inf> levels in people with Type 2 diabetes and cardiovascular disease. Diabetic Medicine, 35(1): 72-77	Nicht E8
(462)	Moulton, C. D.; Pickup, J. C.; Amiel, S. A.; Winkley, K.Ismail, K.. 2016. Investigating incretin-based therapies as a novel treatment for depression in type 2 diabetes: Findings from the South London Diabetes (SOUL-D) Study. Primary Care Diabetes, 10(2): 156-159	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(463)	Muller, C.; Dimitrov, Y.; Imhoff, O.; Richter, S.; Ott, J.; Krummel, T.; Bazin-Kara, D.; Chantrel, F.Hannedouche, T.. 2016. Oral antidiabetics use among diabetic type 2 patients with chronic kidney disease. Do nephrologists take account of recommendations?. Journal of Diabetes and its Complications, 30(4): 675-680	Nicht E4
(464)	Murakami, I.. 2014. Effects of bidirectional switching in sitagliptin, vildagliptin and alogliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus. [Japanese]. Therapeutic Research, 35(3): 305-311	Nicht E4
(465)	Murakami, I.. 2015. Long-term efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. [Japanese]. Therapeutic Research, 36(6): 593-600	Nicht E4
(466)	Murakami, K.. 2011. Effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. [Japanese]. Therapeutic Research, 32(3): 383-388	Nicht E4
(467)	Murakami, T.; Nambu, T.; Kato, T.; Matsuda, Y.; Yonemitsu, S.; Muro, S.Oki, S.. 2015. Add-on treatment with mitiglinide improves residual postprandial hyperglycemia in type 2 diabetic patients receiving the combination therapy with insulin glargine and sitagliptin. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 235(4): 255-260	Nicht E4
(468)	Muscelli, E.; Casolaro, A.; Gastaldelli, A.; Mari, A.; Seghieri, G.; Astiarraga, B.; Chen, Y.; Alba, M.; Holst, J.Ferrannini, E.. 2012. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 97(8): 2818-2826	Nicht E4
(469)	Muscelli, E.; Frascerra, S.; Casolaro, A.; Baldi, S.; Mari, A.; Gall, W.; Cobb, J.Ferrannini, E.. 2014. The amino acid response to a mixed meal in patients with type 2 diabetes: Effect of sitagliptin treatment. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(11): 1140-1147	Nicht E4
(470)	Mushtaq, S.; Rawheena Mayee, K.; Amreen, S.; Satyanarayana, V.; Yerramilli, A.Ramakrishnan, S.. 2014. A study on the current prescribing patterns of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a multi speciality hospital outpatient setting. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 7(SUPPL. 2): 134-136	Nicht E4
(471)	Muthukrishnan, J.; Dawra, S.; Marwaha, V.; Bishnoi, J. S.Narayanan, C. S.. 2012. Diabetes mellitus in the young: Gliptins or sulfonylurea after metformin?. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 16(Suppl 2): S474-6	Nicht E4
(472)	Nakagami, T.; Ide, R.; Iwasaki, N.; Ogata, M.; Oya, J.; Osawa, M.; Tanaka, N.; Takaike, H.; Sato, A.; Miura, J.Uchigata, Y.. 2013. Evaluation of add-on therapy of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes under insulin therapy. Diabetology International, 5(3): 187-197	Nicht E4
(473)	Nakamura, K.; Oe, H.; Kihara, H.; Shimada, K.; Fukuda, S.; Watanabe, K.; Takagi, T.; Yunoki, K.; Miyoshi, T.; Hirata, K.; Yoshikawa, J.Ito, H.. 2014. DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study. Cardiovascular Diabetology, 13 (1) (no pagination)(110)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(474)	Nakamura, T.; Iwanaga, Y.; Miyaji, Y.; Nohara, R.; Ishimura, T.; Miyazaki, S.Sitagliptin Registry Kinki Cardiologists' Study, I.. 2016. Cardiovascular efficacy of sitagliptin in patients with diabetes at high risk of cardiovascular disease: a 12-month follow-up. Cardiovascular Diabetology, 15: 54	Nicht E4
(475)	Narushima, D.; Kawasaki, Y.; Takamatsu, S.Yamada, H.. 2016. Adverse events associated with incretin-based drugs in Japanese spontaneous reports: A mixed effects logistic regression model. PeerJ, 2016 (3) (no pagination)(1753)	Nicht E4
(476)	Natali, A.; Nesti, L.; Fabiani, I.; Calogero, E.Di Bello, V.. 2017. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: Rationale and design of the EMPA-HEART trial. Cardiovascular Diabetology, 16 (1) (no pagination)(130)	Nicht E4
(477)	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 approaches in diabetes: A comparative effectiveness study (GRADE). Diabetes Care, 36(8): 2254-2261	Nicht E4
(478)	Nauck, M.; Weinstock, R. S.; Umpierrez, G. E.; Guerci, B.; Skrivanek, Z.Milicevic, Z.. 2014. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care, 37(8): 2149-2158	Nicht E4
(479)	Nauck, M. A.; Frossard, J. L.; Barkin, J. S.; Anglin, G.; Hensley, I. E.; Harper, K. D.Milicevic, Z.. 2017. Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide. Diabetes Care, 40(5): 647-654	Nicht E4
(480)	Nauck, M. A.; Kahle, M.; Baranov, O.; Deacon, C. F.Holst, J. J.. 2016. Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism, (pagination)	Nicht E4
(481)	Nauck, M. A.; Meininger, G.; Sheng, D.; Terranella, L.; Stein, P. P.Sitagliptin Study, G.. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, Obesity & Metabolism, 9(2): 194-205	Nicht E4
(482)	Navar, A. M.; Gallup, D. S.; Lokhnygina, Y.; Green, J. B.; McGuire, D. K.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Engel, S. S.; Lachin, J. M.; Standl, E.; Van De Werf, F.; Holman, R. R.Peterson, E. D.. 2017. Hypertension Control in Adults with Diabetes Mellitus and Recurrent Cardiovascular Events: Global Results from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin. Hypertension, 70(5): 907-914	Nicht E4
(483)	Neumiller, J. J.Hirsch, I. B.. 2015. Management of hyperglycemia in diabetic kidney disease. Diabetes Spectrum, 28(3): 214-219	Nicht E4
(484)	Nicolle, L. E.; Capuano, G.; Fung, A.Usiskin, K.. 2014. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Postgraduate Medicine, 126(1): 7-17	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(485)	Nicolle, L. E.; Capuano, G.; Ways, K.Usiskin, K.. 2012. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. Current Medical Research and Opinion, 28(7): 1167-1171	Nicht E4
(486)	Nigam, S.; Virdi, N. S.; Daskiran, M.; Kozma, C. M.; Paris, A.Dickson, W. M.. 2012. Association between sitagliptin adherence and self-monitoring of blood glucose. Journal of Diabetes Science and Technology, 6(3): 555-562	Nicht E4
(487)	Nilsson, A. G.; Sundh, D.; Johansson, L.; Nilsson, M.; Mellstrom, D.; Rudang, R.; Zoulakis, M.; Wallander, M.; Darelid, A.Lorentzon, M.. 2017. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Better Bone Microarchitecture But Lower Bone Material Strength and Poorer Physical Function in Elderly Women: A Population-Based Study. Journal of Bone and Mineral Research, 32(5): 1062-1071	Nicht E4
(488)	Nishimura, A.; Usui, S.; Kumashiro, N.; Uchino, H.; Yamato, A.; Yasuda, D.; Nagasawa, K.; Okubo, M.; Mori, Y.Hirose, T.. 2016. Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized 24-week open-label clinical trial. Endocrine Journal, 63(12): 1087-1098	Nicht E4
(489)	Nishimura, T.; Meguro, S.; Sekioka, R.; Tanaka, K.; Saisho, Y.; Irie, J.; Tanaka, M.; Kawai, T.Itoh, H.. 2015. A reduction of HbAs1c after 3 months predicts 2-year responsiveness to sitagliptin treatment. Internal Medicine, 54(23): 2981-2989	Nicht E4
(490)	Nishimura, T.; Meguro, S.; Sekioka, R.; Tanaka, K.; Saisho, Y.; Irie, J.; Tanaka, M.; Kawai, T.Itoh, H.. 2015. C-peptide immunoreactivity index is associated with improvement of HbA1c: 2-Year follow-up of sitagliptin use in patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 108(3): 441-447	Nicht E4
(491)	Niswender, K.; Pi-Sunyer, X.; Buse, J.; Jensen, K. H.; Toft, A. D.; Russell-Jones, D.Zinman, B.. 2013. Weight change with liraglutide and comparator therapies: An analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(1): 42-54	Nicht E4
(492)	Nogueira, K. C.; Furtado, M.; Fukui, R. T.; Correia, M. R.; Dos Santos, R. F.; Andrade, J. L.Rossi da Silva, M. E.. 2014. Left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor- a pilot study. Diabetology & metabolic syndrome, 6(1): 103	Nicht E4
(493)	Nomoto, H.; Kimachi, K.; Miyoshi, H.; Kameda, H.; Cho, K. Y.; Nakamura, A.; Nagai, S.; Kondo, T.Atsumi, T.. 2017. Effects of 50 mg vildagliptin twice daily vs. 50 mg sitagliptin once daily on blood glucose fluctuations evaluated by long-term self-monitoring of blood glucose. Endocrine Journal, 64(4): 417-424	Nicht E4
(494)	Nomoto, H.; Miyoshi, H.; Furumoto, T.; Oba, K.; Tsutsui, H.; Inoue, A.; Atsumi, T.; Manda, N.; Kurihara, Y.; Aoki, S.Group, S. S.. 2016. A Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Sitagliptin and Glimepiride on Endothelial Function and Metabolic Parameters: Sapporo Athero-Incretin Study 1 (SAIS1). PLoS ONE [Electronic Resource], 11(10): e0164255	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(495)	Nonaka, K.; Kakikawa, T.; Sato, A.et al.. 2006. Twelve-week efficacy and tolerability of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, in Japanese patients with T2DM. Diabetes, 55(suppl 1)	Nicht E4
(496)	Nonaka, K.; Kakikawa, T.; Sato, A.; Okuyama, K.; Fujimoto, G.; Kato, N.; Suzuki, H.; Hirayama, Y.; Ahmed, T.; Davies, M. J.Stein, P. P.. 2008. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 79(2): 291-298	Nicht E4
(497)	Nonaka, K.; Tsubouchi, H.; Okuyama, K.; Fukao, Y.; Johnson-Levonas, A. O.Amatruda, J. M.. 2009. Effects of once-daily sitagliptin on 24-h glucose control following 4 weeks of treatment in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme, 41(3): 232-237	Nicht E4
(498)	Nozue, T.; Fukui, K.; Koyama, Y.; Fujii, H.; Kunishima, T.; Hikita, H.; Hibi, K.; Miyazawa, A.Michishita, I.. 2016. Effects of sitagliptin on coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes-a serial integrated backscatter-intravascular ultrasound study. American Journal of Cardiovascular Disease, 6(4): 153-162	Nicht E4
(499)	Nunes, J. P. L.; Melao, F.; Godinho, A. R.; Rodrigues, J. D.Maciel, M. J.. 2017. Antidiabetic therapy at admission and survival in diabetic patients with acute myocardial infarction. Porto Biomedical Journal, 2(4): 111-114	Nicht E4
(500)	Nunez, D. J.; Bush, M. A.; Collins, D. A.; McMullen, S. L.; Gillmor, D.; Apseloff, G.; Atiee, G.; Corsino, L.; Morrow, L.Feldman, P. L.. 2014. Gut hormone pharmacology of a novel GPR119 agonist (GSK1292263), metformin, and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Results from two randomized studies. PLoS ONE, 9 (4) (no pagination)(e92494)	Nicht E4
(501)	Nunez, D. J.; Yao, X.; Lin, J.; Walker, A.; Zuo, P.; Webster, L.; Krug-Gourley, S.; Zamek-Gliszczynski, M. J.; Gillmor, D. S.Johnson, S. L.. 2016. Glucose and lipid effects of the ileal apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor GSK2330672: double-blind randomized trials with type 2 diabetes subjects taking metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(7): 654-662	Nicht E4
(502)	Nyeland, M. E.; Ploug, U. J.; Richards, A.; Garcia Alvarez, L.; Demuth, D.; Muthutantri, A.; Skovgaard, R.Evans, M.. 2015. Evaluation of the effectiveness of liraglutide and sitagliptin in type 2 diabetes: A retrospective study in UK primary care. International Journal of Clinical Practice, 69(3): 281-291	Nicht E4
(503)	Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Fung, A.; Mayer, C.; Capuano, G.; Ways, K.Usiskin, K.. 2014. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of clinical studies. Current Medical Research and Opinion, 30(6): 1109-1119	Nicht E4
(504)	Nyirjesy, P.; Zhao, Y.; Ways, K.Usiskin, K.. 2012. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Current Medical Research and Opinion, 28(7): 1173-1178	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(505)	Odawara, M.; Kadowaki, T.; Tajima, N.; Nishii, M.; Taniguchi, T.Ferreira, J. C. A.. 2011. Long-term safety, tolerability, and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetology International, 2(2): 94-105	Nicht E4
(506)	Oe, H.; Nakamura, K.; Kihara, H.; Shimada, K.; Fukuda, S.; Takagi, T.; Miyoshi, T.; Hirata, K.; Yoshikawa, J.Ito, H.. 2015. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. Cardiovascular diabetology, 14: 83	Nicht E4
(507)	Ogawa, S.; Ishiki, M.; Nako, K.; Okamura, M.; Senda, M.; Mori, T.Ito, S.. 2011. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. The Tohoku journal of experimental medicine, 223(2): 133-135	Nicht E4
(508)	Ogawa, S.; Okawa, Y.; Sawada, K.; Goto, Y.; Fukaya, S.Suzuki, T.. 2016. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients undergoing bypass surgery. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals, 24(9): 863-867	Nicht E4
(509)	Oh, T. J.; Jung, H. S.; Bae, J. H.; Kim, Y. G.; Cho, Y. M.; Park, K. S.Kim, S. Y.. 2013. Clinical characteristics of the responders to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Korean subjects with type 2 diabetes. Journal of Korean Medical Science, 28(6): 881-887	Nicht E4
(510)	Ohira, M.; Yamaguchi, T.; Saiki, A.; Ban, N.; Kawana, H.; Nagayama, D.; Nagumo, A.; Murano, T.; Shirai, K.Tatsuno, I.. 2014. Metformin reduces circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in type 2 diabetes mellitus. Clinical and investigative medicine, Medecine clinique et experimentale. 37(4): E243-E251	Nicht E4
(511)	Ohki, T.; Isogawa, A.; Iwamoto, M.; Ohsugi, M.; Yoshida, H.; Toda, N.; Tagawa, K.; Omata, M.Koike, K.. 2012. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. The Scientific World Journal, 2012 (no pagination)(496453)	Nicht E4
(512)	Ohkura, T.; Fujioka, Y.; Sumi, K.; Nakanishi, R.; Shiochi, H.; Yamamoto, N.; Matsuzawa, K.; Izawa, S.; Ohkura, H.; Kato, M.; Taniguchi, S.Yamamoto, K.. 2014. Sitagliptin Improves the Impaired Acute Insulin Response during a Meal Tolerance Test in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Small-Scale Real-World Study. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 5(1): 285-97	Nicht E4
(513)	Ohmura, H.; Mita, T.; Taneda, Y.; Sugawara, M.; Funayama, H.; Matsuoka, J.; Watada, H.; Daida, H.Investigators, S.-J. S.. 2015. Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 7(4): 211-9	Nicht E4
(514)	Ohta, A.; Ohshige, T.; Sakai, K.; Nakamura, Y.; Tenjin, A.; Tsukiyama, S.; Terashima, Y.; Matsubara, F.; Kawata, T.; Nagai, Y.Tanaka, Y.. 2013. Comparison of the hypoglycemic effect of sitagliptin versus the combination of mitiglinide and voglibose in drug-naive Japanese patients with type 2 diabetes. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 14(17): 2315-2322	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(515)	Okada, K.; Yagyu, H.; Kotani, K.; Yamazaki, H.; Ozaki, K.; Takahashi, M.; Nagashima, S.; Osuga, J.Ishibashi, S.. 2013. Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Journal, 60(7): 913-22	Nicht E4
(516)	Okayama, N.; Imaeda, K.; Kato, T.; Iwase, S.; Ohguchi, H.; Joh, T.; Hayashi, Y.; Akao, M.; Ogawa, K.; Hachiya, M.; Hattori, R.; Kimura, R.; Yasui, S.; Ando, M.; Jinno, Y.; Takahashi, N.; Shimizu, M.Miyachi, N.. 2013. Predictive clinical characteristics for the efficacy of vildagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter study. Diabetology International, 4(3): 179-185	Nicht E4
(517)	Olansky, L.; Reasner, C.; Seck, T. L.; Williams-Herman, D. E.; Chen, M.; Terranella, L.; Mehta, A.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2011. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(9): 841-849	Nicht E4
(518)	Ommen, E. S.; Xu, L.; O'Neill, E. A.; Goldstein, B. J.; Kaufman, K. D.Engel, S. S.. 2015. Comparison of Treatment with Sitagliptin or Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Mild Renal Impairment: A Post Hoc Analysis of Clinical Trials. Diabetes Therapy, 6(1): 29-40	Nicht E4
(519)	Omori, Y.; Yanagisawa, K.; Sato, A.Uchigata, Y.. 2017. The importance of nonstop treatment after delivery for pregnant women with type 2 diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 33 (3) (no pagination)(e2860)	Nicht E4
(520)	Omoto, S.; Taniura, T.; Nishizawa, T.; Tamaki, T.; Shouzu, A.Nomura, S.. 2015. Anti-atherosclerotic effects of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 8: 339-345	Nicht E4
(521)	Onishi, K.. 2011. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes accompanied with cardiovascular disease. [Japanese]. Therapeutic Research, 32(6): 835-840	Nicht E4
(522)	Onishi, K.; Dohi, K.; Kitamura, T.; Nakamura, M.Ito, M.. 2010. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes accompanied with cardiovascular disease. [Japanese]. Therapeutic Research, 31(9): 1293-1299	Nicht E4
(523)	Oskola, E. V.; Shubina, A. T.; Zairova, A. R.; Andreevskaya, M. V.; Bogieva, R. M.; Bolotina, M. G.; Rogoza, A. N.Karpov, Y. A.. 2015. Assessment of sitagliptin influence on arterial wall stiffness, renal function and renal circulation in cardiovscular patients with decompensated type 2 diabetes. Russian Journal of Cardiology, 119(3): 64-71	Nicht E4
(524)	Osonoi, T.; Saito, M.; Tamasawa, A.; Ishida, H.Osonoi, Y.. 2014. Effects of sitagliptin or mitiglinide as an add-on to acarbose on daily blood glucose fluctuations measured by 72 h subcutaneous continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective randomized study. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15(10): 1325-1335	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(525)	Otsuka, Y.; Yamaguchi, S.; Furukawa, A.; Kosuda, M.; Nakazaki, M.Ishihara, H.. 2015. Addition of sitagliptin or metformin to insulin monotherapy improves blood glucose control via different effects on insulin and glucagon secretion in hyperglycemic Japanese patients with type 2 diabetes. Endocrine Journal, 62(2): 133-143	Nicht E4
(526)	Ou, H. T.; Chang, K. C.; Liu, Y. M.Wu, J. S.. 2017. Recent trends in the use of antidiabetic medications from 2008 to 2013: A nation-wide population-based study from Taiwan. Journal of Diabetes, 9(3): 256-266	Nicht E4
(527)	Ou, S. M.; Chen, H. T.; Kuo, S. C.; Chen, T. J.; Shih, C. J.Chen, Y. T.. 2017. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risks in patients with pre-existing heart failure. Heart, 103(6): 414-420	Nicht E4
(528)	Ou, S. M.; Shih, C. J.; Chao, P. W.; Chu, H.; Kuo, S. C.; Lee, Y. J.; Wang, S. J.; Yang, C. Y.; Lin, C. C.; Chen, T. J.; Tarng, D. C.; Li, S. Y.Chen, Y. T.. 2015. Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine, 163(9): 663-672	Nicht E4
(529)	Oyama, J.; Murohara, T.; Kitakaze, M.; Ishizu, T.; Sato, Y.; Kitagawa, K.; Kamiya, H.; Ajioka, M.; Ishihara, M.; Dai, K.; Nanasato, M.; Sata, M.; Maemura, K.; Tomiyama, H.; Higashi, Y.; Kaku, K.; Yamada, H.; Matsuhisa, M.; Yamashita, K.; Bando, Y. K.; Kashihara, N.; Ueda, S.; Inoue, T.; Tanaka, A.; Node, K.Investigators, P. S.. 2016. The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. PLoS Medicine / Public Library of Science, 13(6): e1002051	Nicht E4
(530)	Oz Gul, O.; Cinkilic, N.; Gul, C. B.; Cander, S.; Vatan, O.; Ersoy, C.; Yilmaz, D.Tuncel, E.. 2013. Comparative genotoxic and cytotoxic effects of the oral antidiabetic drugs sitagliptin, rosiglitazone, and pioglitazone in patients with type-2 diabetes: A cross-sectional, observational pilot study. Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 757(1): 31-35	Nicht E4
(531)	Oz Gul, O.; Kiyici, S.; Ersoy, C.; Cander, S.; Yorulmaz, H.; Gul, C. B.; Unal, O. K.; Sarandol, E.; Kirhan, E.; Sigirli, D.; Erturk, E.; Tuncel, E.Imamoglu, S.. 2011. Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 94(2): 212-216	Nicht E4
(532)	Pagidipati, N. J.; Navar, A. M.; Pieper, K. S.; Green, J. B.; Bethel, M. A.; Armstrong, P. W.; Josse, R. G.; McGuire, D. K.; Lokhnygina, Y.; Cornel, J. H.; Halvorsen, S.; Strandberg, T. E.; Delibasi, T.; Holman, R. R.Peterson, E. D.. 2017. Secondary prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: International insights from the TECOS trial (trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin). Circulation, 136(13): 1193-1203	Nicht E4
(533)	Palamaner Subash Shantha, G.; Kumar, A. A.; Kahan, S.; Irukulla, P. K.Cheskin, L. J.. 2013. Triglyceride/HDL Ratio as a Screening Tool for Predicting Success at Reducing Anti-Diabetic Medications Following Weight Loss. PLoS ONE, 8 (7) (no pagination)(e69285)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(534)	Papazafiropoulou, A. K.; Papanas, N.; Trikkalinou, A.; Fousteris, E.Melidonis, A.. 2017. The Oral Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Increases Circulating Levels Of Stromal-Derived Factor-1 Alpha. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes., 22	Nicht E4
(535)	Park, S. E.; Lee, B. W.; Kim, J. H.; Lee, W. J.; Cho, J. H.; Jung, C. H.; Lee, S. H.; Suh, S.; Hur, G. C.; Kim, S. H.; Jang, Y. H.Park, C. Y.. 2017. Effect of gemigliptin on glycaemic variability in patients with type 2 diabetes (STABLE study). Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(6): 892-896	Nicht E4
(536)	Park, S. H.; Nam, J. Y.; Han, E.; Lee, Y. H.; Lee, B. W.; Kim, B. S.; Cha, B. S.; Kim, C. S.Kang, E. S.. 2016. Efficacy of different dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes undergoing dialysis. Medicine (United States), 95 (32) (no pagination)(e4543)	Nicht E4
(537)	Parkin, C. G.; Hinnen, D. A.Tetrick, D. L.. 2011. Effective use of structured self-management of Blood glucose in type 2 diabetes: Lessons from the STeP study. Clinical Diabetes, 29(4): 131-138	Nicht E4
(538)	Pasquel, F. J.; Gianchandani, R.; Rubin, D. J.; Dungan, K. M.; Anzola, I.; Gomez, P. C.; Peng, L.; Hodish, I.; Bodnar, T.; Wesorick, D.; Balakrishnan, V.; Osei, K.Umpierrez, G. E.. 2017. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 5(2): 125-133	Nicht E4
(539)	Pasquel, F. J.; Gianchandani, R.; Rubin, D. J.; Dungan, K. M.; Anzola, I.; Gomez, P. C.; Peng, L.; Hodish, I.; Bodnar, T.; Wesorick, D.; Balakrishnan, V.; Osei, K.Umpierrez, G. E.. 2017. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial.[Erratum appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 May;5(5):e3; PMID: 28434492], [Erratum appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Feb;5(2):e1; PMID: 28129832]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 5(2): 125-133	Nicht E4
(540)	Paul, S. K.; Agbeve, J.; Maggs, D.Best, J. H.. 2016. Comparison of trajectories of self-monitored glucose levels by hypoglycemia status over 52 weeks of treatment with insulin glargine or exenatide once weekly. Journal of Diabetes, 8(1): 148-157	Nicht E4
(541)	Pawaskar, M.; Bonafede, M.; Johnson, B.; Fowler, R.; Lenhart, G.Hoogwerf, B.. 2013. Medication utilization patterns among type 2 diabetes patients initiating Exenatide BID or insulin glargine: A retrospective database study. BMC Endocrine Disorders, 13 (no pagination)(20)	Nicht E4
(542)	Pawaskar, M.; Liu, J.; Rajpathak, S.; Iglay, K.; Engel, S. S.Hannachi, H.. 2017. Demographic and clinical profiles of type 2 diabetes mellitus patients initiating sitagliptin in the real-world setting. Current Medical Research and Opinion, 33(7): 1247-1253	Nicht E4
(543)	Payk, S. L.; Drew, R. H.; Smith, J. D.; Jiroutek, M. R.Holland, M. A.. 2015. Sulfonylurea Prescribing Patterns after the Introduction of DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists. Clinical Therapeutics, 37(7): 1477-1482	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(544)	Pendergrass, M.; Fenton, C.; Haffner, S. M.Chen, W.. 2012. Exenatide and sitagliptin are not associated with increased risk of acute renal failure: A retrospective claims analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(7): 596-600	Nicht E4
(545)	Peng, X. V.; Marcinak, J. F.; Raanan, M. G.Cao, C.. 2017. Combining the G-protein-coupled receptor 40 agonist fasiglifam with sitagliptin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes with or without metformin: A randomized, 12-week trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(8): 1127-1134	Nicht E4
(546)	Perez-Monteverde, A.; Seck, T.; Xu, L.; Lee, M. A.; Sisk, C. M.; Williams-Herman, D. E.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2011. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes. International Journal of Clinical Practice, 65(9): 930-938	Nicht E4
(547)	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 E4
(548)	Polidori, D.; Mari, A.Ferrannini, E.. 2014. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetologia, 57(5): 891-901	Nicht E4
(549)	Ponzani, P.Corsi, A.. 2012. Incretin-based therapies in clinical practice: From efficacy to effectiveness. Focus on liraglutide. Minerva Endocrinologica, 37(1): 1-8	Nicht E4
(550)	Pratley, R.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Garber, A.; Thomsen, A. B.; Hartvig, H.Davies, M.. 2011. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: A randomised, parallel-group, open-label trial. International Journal of Clinical Practice, 65(4): 397-407	Nicht E4
(551)	Pratley, R. E.; Eldor, R.; Raji, A.; Golm, G.; Huyck, S. B.; Qiu, Y.; Sunga, S.; Johnson, J.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2017. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. Diabetes, Obesity & Metabolism, 21: 21	Nicht E4
(552)	Pratley, R. E.; Eldor, R.; Raji, A.; Golm, G.; Huyck, S. B.; Qiu, Y.; Sunga, S.; Johnson, J.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2018. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(5): 1111-1120	Nicht E4
(553)	Pratley, R. E.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Thomsen, A. B.; Sondergaard, R. E.Davies, M.. 2010. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. The Lancet, 375(9724): 1447-1456	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(554)	Pratley, R. E.; Nauck, M. A.; Bailey, T.; Montanya, E.; Filetti, S.; Garber, A. J.; Thomsen, A. B.; Furber, S.Davies, M.. 2012. Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes a randomized, open-label trial. Diabetes Care, 35(10): 1986-1993	Nicht E4
(555)	Prayitno, J.; Tjokroprawiro, A.; Murtiwi, S.; Pranoto, A.; Sutjahjo, A.; Adi, S.Wibisono, S.. 2014. Gliptin therapy improve adiponectin levels in T2DM mets. Diabetes Research and Clinical Practice, 1): S143-S144	Nicht E4
(556)	Pscherer, S.; Kostev, K.; Rockel, T.Dworak, M.. 2011. HbA<inf>1c</inf> reduction in type 2 diabetes patients in clinical practice: Comparison between vildagliptin and other DPP-4 inhibitors. Perfusion, 24(6): 206-211	Nicht E4
(557)	Qiu, R.; Balis, D.; Xie, J.; Davies, M. J.; Desai, M.Meininger, G.. 2017. Longer-term safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. Current Medical Research and Opinion, 33(3): 553-562	Nicht E4
(558)	Raji, A.; Long, J.; Lam, R. L. H.; O'Neill, E. A.Engel, S. S.. 2018. Efficacy and Safety of Sitagliptin in Hispanic/Latino Patients with Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis from Ten Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trials. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 23: 23	Nicht E4
(559)	Raschi, E.; Piccinni, C.; Poluzzi, E.; Marchesini, G.De Ponti, F.. 2013. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: Gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. Acta Diabetologica, 50(4): 569-577	Nicht E4
(560)	Rauch, T.; Graefe-Mody, U.; Deacon, C. F.; Ring, A.; Holst, J. J.; Woerle, H. J.; Dugi, K. A.Heise, T.. 2012. Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Therapy, 3(1): 1-14	Nicht E4
(561)	Raz, I.; Chen, Y.; Wu, M.; Hussain, S.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.; Langdon, R. B.; Stein, P. P.Alba, M.. 2008. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Current Medical Research and Opinion, 24(2): 537-550	Nicht E4
(562)	Raz, I.; Hanefeld, M.; Xu, L.; Caria, C.; Williams-Herman, D.Khatami, H.. 2006. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia, 49(11): 2564-2571	Nicht E4
(563)	Reasner, C.; Olansky, L.; Seck, T. L.; Williams-Herman, D. E.; Chen, M.; Terranella, L.; Johnson-Levonas, A. O.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2011. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(7): 644-652	Nicht E4
(564)	Rehman, Z.; Ather Ch, A. A.Dawood, N.. 2017. Comparison of mean HbA1c with sitagliptin plus metformin versus glimepride plus metformin for the management of uncontrolled type 2 diabetes mellitus. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences, 11(2): 637-640	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(565)	Retnakaran, R.; Qi, Y.; Opsteen, C.; Vivero, E.Zinman, B.. 2010. Initial short-term intensive insulin therapy as a strategy for evaluating the preservation of beta-cell function with oral antidiabetic medications: A pilot study with sitagliptin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(10): 909-915	Nicht E4
(566)	Rhee, E. J.; Lee, W. Y.; Min, K. W.; Shivane, V. K.; Sosale, A. R.; Jang, H. C.; Chung, C. H.; Nam-Goong, I. S.; Kim, J. A.Kim, S. W.. 2013. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gemigliptin compared with sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(6): 523-530	Nicht E4
(567)	Rigby, S. P.; Handelsman, Y.; Lai, Y. L.; Abby, S. L.; Tao, B.Jones, M. R.. 2010. Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy. Endocrine Practice, 16(1): 53-63	Nicht E4
(568)	Rizzo, M. R.; Barbieri, M.; Fava, I.; Desiderio, M.; Coppola, C.; Marfella, R.Paolisso, G.. 2016. Sarcopenia in Elderly Diabetic Patients: Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors. Journal of the American Medical Directors Association, 17(10): 896-901	Nicht E4
(569)	Rizzo, M. R.; Barbieri, M.; Marfella, R.Paolisso, G.. 2012. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. Diabetes Care, 35(10): 2076-2082	Nicht E4
(570)	Rodbard, H. W.; Seufert, J.; Aggarwal, N.; Cao, A.; Fung, A.; Pfeifer, M.Alba, M.. 2016. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(8): 812-819	Nicht E4
(571)	Roden, M.; Merker, L.; Christiansen, A. V.; Roux, F.; Salsali, A.; Kim, G.; Stella, P.; Woerle, H. J.Broedl, U. C.. 2015. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: A double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. Cardiovascular Diabetology, 14 (1) (no pagination)(154)	Nicht E4
(572)	Roden, M.; Weng, J.; Eilbracht, J.; Delafont, B.; Kim, G.; Woerle, H. J.Broedl, U. C.. 2013. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 1(3): 208-219	Nicht E4
(573)	Roden, M.; Weng, J.; Eilbracht, J.; Delafont, B.; Kim, G.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.investigators, E.-R. M. t.. 2013. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 1(3): 208-19	Nicht E4
(574)	Rombopoulos, G.; Panitti, E.; Varounis, C.; Katsinas, C.; Stefanidis, I.Goumenos, D.. 2016. A multicenter, epidemiological study of the treatment patterns, comorbidities and hypoglycemia events of patients with type 2 diabetes and moderate or severe chronic kidney disease - The LEARN study. Current Medical Research and Opinion, 32(5): 939-947	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(575)	Romero, S. P.; Andrey, J. L.; Garcia-Egido, A.; Escobar, M. A.; Perez, V.; Corzo, R.; Garcia-Domiguez, G. J.Gomez, F.. 2013. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. International Journal of Cardiology, 166(2): 404-412	Nicht E4
(576)	Romero, S. P.; Garcia-Egido, A.; Escobar, M. A.; Andrey, J. L.; Corzo, R.; Perez, V.; Garcia-Domiguez, G. J.Gomez, F.. 2013. Impact of new-onset diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of heart failure patients: A propensity-matched study in the community. International Journal of Cardiology, 167(4): 1206-1216	Nicht E4
(577)	Rosenstock, J.; Aggarwal, N.; Polidori, D.; Zhao, Y.; Arbit, D.; Usiskin, K.; Capuano, G.Canovatchel, W.. 2012. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care, 35(6): 1232-1238	Nicht E4
(578)	Rosenstock, J.; Aggarwal, N.; Polidori, D.; Zhao, Y.; Arbit, D.; Usiskin, K.; Capuano, G.; Canovatchel, W.Canagliflozin, D. I. A. S. G.. 2012. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care, 35(6): 1232-8	Nicht E4
(579)	Rosenstock, J.; Brazg, R.; Andryuk, P. J.; Lu, K.Stein, P.. 2006. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clinical Therapeutics, 28(10): 1556-1568	Nicht E4
(580)	Rosenstock, J.; Seman, L. J.; Jelaska, A.; Hantel, S.; Pinnetti, S.; Hach, T.Woerle, H. J.. 2013. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(12): 1154-1160	Nicht E4
(581)	Round, E. M.; Engel, S. S.; Golm, G. T.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2014. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of 25 clinical studies. Drugs and Aging, 31(3): 203-214	Nicht E8
(582)	Russell-Jones, D.; Cuddihy, R. M.; Hanefeld, M.; Kumar, A.; Gonzalez, J. G.; Chan, M.; Wolka, A. M.Boardman, M. K.. 2012. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): A 26-week double-blind study. Diabetes Care, 35(2): 252-258	Nicht E4
(583)	Sagara, M.; Suzuki, K.; Aoki, C.; Tanaka, S.; Taguchi, I.; Inoue, T.Aso, Y.. 2016. Impact of teneligliptin on oxidative stress and endothelial function in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A case-control study. Cardiovascular Diabetology, 15 (1) (no pagination)(76)	Nicht E4
(584)	Saglietti, G.; Placentino, G.Schellino, A.. 2014. Observational study on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A real-life analysis on 360 patients from the ASL VCO territory in Italy. Clinical Drug Investigation, 34(7): 513-519	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(585)	Sahin, S. B.; Ayaz, T.; Ozyurt, N.; Ilkkilic, K.; Kirvar, A.Sezgin, H.. 2013. The impact of fasting during ramadan on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 121(9): 531-534	Nicht E4
(586)	Saito, M.; Hattori, Y.; Eto, M.Takigami, S.. 2011. Effects of 10-month sitagliptin therapy on HbA1c, triglyceride and remnant cholesterol levels in type 2 diabetic patients. [Japanese]. Japanese Pharmacology and Therapeutics, 39(2): 217-223	Nicht E4
(587)	Saito, M.; Kumagai, F.; Igarashi, M.; Eto, M.Takigami, S.. 2015. Effects of sitagliptin on plasma remnant cholesterol and urinary albumin in diabetic patients with apo E2 allele. [Japanese]. Japanese Pharmacology and Therapeutics, 43(11): 1577-1583	Nicht E4
(588)	Saito, M.; Otuki, S.; Seki, K.; Eto, M.Takigami, S.. 2014. Effects of the combination therapy with sitagliptin and bezafibrate on glycemic control, lipids, hepatic function and renal function in type 2 diabetic patients. [Japanese]. Japanese Pharmacology and Therapeutics, 42(10): 739-744	Nicht E4
(589)	Saito, T.; Ohnuma, K.; Suzuki, H.; Dang, N. H.; Hatano, R.; Ninomiya, H.Morimoto, C.. 2013. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors. Diabetes Research & Clinical Practice, 102(1): e8-e12	Nicht E4
(590)	Sakamoto, M.; Nishimura, R.; Irako, T.; Tsujino, D.; Ando, K.Utsunomiya, K.. 2012. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): Crossover pilot study (J-VICTORIA study). Cardiovascular Diabetology, 11 (no pagination)(92)	Nicht E4
(591)	Sakamoto, Y.; Oyama, J.; Ikeda, H.; Kuroki, S.; Gondo, S.; Iwamoto, T.; Uchida, Y.; Kodama, K.; Hiwatashi, A.; Shimomura, M.; Taguchi, I.; Inoue, T.; Node, K.investigators, S. D.. 2013. Effects of sitagliptin beyond glycemic control: focus on quality of life. Cardiovascular Diabetology, 12: 35	Nicht E4
(592)	Sakura, H.; Hashimoto, N.; Sasamoto, K.; Ohashi, H.; Hasumi, S.; Ujihara, N.; Kasahara, T.; Tomonaga, O.; Nunome, H.; Honda, M.Iwamoto, Y.. 2018. Analysis of the effect of seasonal administration on the efficacy of sitagliptin: Subanalysis of the Januvia Multicenter Prospective Trial in Type 2 Diabetes Study. Journal of Diabetes Investigation.,	Nicht E4
(593)	Sakura, H.; Hashimoto, N.; Sasamoto, K.; Ohashi, H.; Hasumi, S.; Ujihara, N.; Kasahara, T.; Tomonaga, O.; Nunome, H.; Honda, M.; Iwamoto, Y.Investigators, J. S.. 2016. Effect of sitagliptin on blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus who are treatment naive or poorly responsive to existing antidiabetic drugs: the JAMP study. BMC Endocrine Disorders, 16(1): 70	Nicht E4
(594)	Samardzic, I.Bacic-Vrca, V.. 2015. Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. Pharmazie, 70(6): 410-415	Nicht E4
(595)	Samocha-Bonet, D.; Chisholm, D. J.; Gribble, F. M.; Coster, A. C.; Carpenter, K. H.; Jones, G. R.; Holst, J. J.Greenfield, J. R.. 2014. Glycemic effects and safety of L-Glutamine supplementation with or without sitagliptin in type 2 diabetes patients-a randomized study. PLoS ONE [Electronic Resource], 9(11): e113366	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(596)	Samocha-Bonet, D.; Wong, O.; Synnott, E. L.; Piyaratna, N.; Douglas, A.; Gribble, F. M.; Holst, J. J.; Chisholm, D. J.Greenfield, J. R.. 2011. Glutamine reduces postprandial glycemia and augments the glucagon-like peptide-1 response in type 2 diabetes patients. Journal of Nutrition, 141(7): 1233-1238	nicht e4
(597)	Sato, D.; Sato, Y.; Masuda, S.Kimura, H.. 2012. Impact of the sitagliptin alert on prescription of oral antihyperglycemic drugs in Japan. International Journal of Clinical Pharmacy, 34(6): 917-924	nicht e4
(598)	Sato, S.; Saisho, Y.; Kou, K.; Meguro, S.; Tanaka, M.; Irie, J.; Kawai, T.Itoh, H.. 2015. Efficacy and safety of sitagliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: the EDIT randomized trial. PloS one, 10(3): e0121988	Nicht E4
(599)	Satoh-Asahara, N.; Sasaki, Y.; Wada, H.; Tochiya, M.; Iguchi, A.; Nakagawachi, R.; Odori, S.; Kono, S.; Hasegawa, K.Shimatsu, A.. 2013. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. Metabolism: Clinical and Experimental, 62(3): 347-351	nicht e4
(600)	Satpathy, S. V.; Datta, S.Upreti, B.. 2016. Utilization study of antidiabetic agents in a teaching hospital of Sikkim and adherence to current standard treatment guidelines. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 8(3): 223-228	nicht e4
(601)	Sayo, Y.Ishiko, T.. 2011. Clinical efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes for 6 months. [Japanese]. Therapeutic Research, 32(4): 523-529	Nicht E4
(602)	Scarinci, F.; Jampol, L. M.; Linsenmeier, R. A.Fawzi, A. A.. 2015. Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical coherence tomography. JAMA Ophthalmology, 133(9): 1036-1044	Nicht E5
(603)	Scheen, A. J.; Charpentier, G.; Ostgren, C. J.; Hellqvist, A.Gause-Nilsson, I.. 2010. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 26(7): 540-549	nicht e4
(604)	Scheen, A. J.Van Gaal, L. F.. 2010. Sugar: Results of a belgian observational study on the use o f sitagliptin in patients with type 2 diabetes. [French]. Revue Medicale de Liege, 65(3): 127-132	Nicht E4
(605)	Scheen, A. J.Van Gaal, L. F.. 2011. Glycaemic control before and after sitagliptin in general medical practice: Analysis of determinant factors the Belgian observational study <<SUGAR>>. [French]. Revue Medicale de Liege, 66(7-8): 440-446	Nicht E4
(606)	Scheller, N. M.; Mogensen, U. M.; Andersson, C.; Vaag, A.Torp-Pedersen, C.. 2014. All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(3): 231-236	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(607)	Schernthaner, G.; Gross, J. L.; Rosenstock, J.; Guarisco, M.; Fu, M.; Yee, J.; Kawaguchi, M.; Canovatchel, W.Meininger, G.. 2013. Erratum: Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: A 52-week randomized trial (Diabetes Care (2013) 36 (2508-2515)). Diabetes Care, 36(12): 4172	Nicht E4
(608)	Schernthaner, G.; Gross, J. L.; Rosenstock, J.; Guarisco, M.; Fu, M.; Yee, J.; Kawaguchi, M.; Canovatchel, W.Meininger, G.. 2013. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: A 52-week randomized trial. Diabetes Care, 36(9): 2508-2515	Nicht E4
(609)	Schernthaner, G.; Lavalle-Gonzalez, F. J.; Davidson, J. A.; Jodon, H.; Vijapurkar, U.; Qiu, R.Canovatchel, W.. 2016. Canagliflozin provides greater attainment of both HbA1c and body weight reduction versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes. Postgraduate Medicine, 128(8): 725-730	nicht e4
(610)	Schnell, O.. 2014. [Oral add-on therapy to metformin in type 2 diabetes mellitus: a direct comparison between canagliflozin and sitagliptin]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 139 Suppl 2: S70-4	nicht e7
(611)	Scholl, J. H. G.; Van De Ven, P. M.Van Puijenbroek, E. P.. 2015. Parametric time-to-onset models were developed to improve causality assessment of adverse drug reactions from antidiabetic drugs. Journal of Clinical Epidemiology, 68(12): 1423-1431	nicht e4
(612)	Scott, R.; Loeys, T.; Davies, M. J.Engel, S. S.. 2008. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 10(10): 959-969	nicht e4
(613)	Scott, R.; Wu, M.; Sanchez, M.Stein, P.. 2007. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. International Journal of Clinical Practice, 61(1): 171-180	Nicht E4
(614)	Seck, T.; Nauck, M.; Sheng, D.; Sunga, S.; Davies, M. J.; Stein, P. P.; Kaufman, K. D.Amatruda, J. M.. 2010. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 2-year study. International Journal of Clinical Practice, 64(5): 562-576	nicht e4
(615)	Seck, T. L.; Engel, S. S.; Williams-Herman, D. E.; Sisk, C. M.; Golm, G. T.; Wang, H.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2011. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. Diabetes Research and Clinical Practice, 93(1): e15-e17	Nicht E4
(616)	Seino, Y.; Inagaki, N.; Haneda, M.; Kaku, K.; Sasaki, T.; Fukatsu, A.; Ubukata, M.; Sakai, S.Samukawa, Y.. 2015. Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation, 6(4): 443-453	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(617)	Seino, Y.; Terauchi, Y.; Osonoi, T.; Yabe, D.; Abe, N.; Nishida, T.; Zacho, J.Kaneko, S.. 2018. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(2): 378-388	Nicht E9
(618)	Senior, P. A.; Koh, A.; Yau, J.; Imes, S.; Dinyari, P.; Malcolm, A. J.; Light, P.Shapiro, A. M. J.. 2017. Sitagliptin plus pantoprazole can restore but not maintain insulin independence after clinical islet transplantation: results of a pilot study. Diabetic medicine, 34(2): 204-212	Nicht E4
(619)	Senior, P. A.; Koh, A.; Yau, J.; Imes, S.; Dinyari, P.; Malcolm, A. J.; Light, P.Shapiro, A. M.. 2017. Sitagliptin plus pantoprazole can restore but not maintain insulin independence after clinical islet transplantation: results of a pilot study. Diabetic Medicine, 34(2): 204-212	Nicht E4
(620)	Seo, C.; Sakamoto, M.; Nishimura, R.; Tsujino, D.; Ando, K.; Morimoto, A.Utsunomiya, K.. 2013. Comparison of glycemic variability in patients with type 2 diabetes given sitagliptin or voglibose: A continuous glucose monitoring-based pilot study. Diabetes Technology and Therapeutics, 15(5): 378-385	Nicht E4
(621)	Sewify, M.; Nair, S.; Warsame, S.; Murad, M.; Alhubail, A.; Behbehani, K.; Al-Refaei, F.Tiss, A.. 2016. Prevalence of Urinary Tract Infection and Antimicrobial Susceptibility among Diabetic Patients with Controlled and Uncontrolled Glycemia in Kuwait. Journal of Diabetes Research, 2016 (no pagination)(6573215)	Nicht E4
(622)	Shah, A.; Levesque, K.; Pierini, E.; Rojas, B.; Ahlers, M.; Stano, S.; Holter, M.; Dutia, R.; Belsley, S.; McGinty, J.Laferrere, B.. 2017. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Diabetes, Obesity & Metabolism, 26: 26	Nicht E4
(623)	Shah, A.; Levesque, K.; Pierini, E.; Rojas, B.; Ahlers, M.; Stano, S.; Holter, M.; Dutia, R.; Belsley, S.; McGinty, J.Laferrere, B.. 2018. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(4): 1018-1023	Nicht E4
(624)	Shankar, R. R.; Bao, Y.; Han, P.; Hu, J.; Ma, J.; Peng, Y.; Wu, F.; Xu, L.; Engel, S. S.Jia, W.. 2016. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. Journal of diabetes investigation, (pagination)	Nicht E4
(625)	Shankar, R. R.; Xu, L.; Golm, G. T.; O'Neill E, A.; Goldstein, B. J.; Kaufman, K. D.Engel, S. S.. 2015. A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulfonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. International Journal of Clinical Practice, 69(6): 626-631	Nicht E4
(626)	Shao, C.; Lu, X. F.; Xiao, X. H.; Xu, Z. R.; Yang, Z. J.; Wang, P.; Liu, X. L.Yang, W. Y.. 2012. Efficacy of tianmaixiaoke tablets in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in China. [Chinese]. National Medical Journal of China, 92(22): 1522-1526	Nicht E4
(627)	Shao, Y. L.; Yee, K. H.; Koh, S. K.; Wong, Y. F.; Yeoh, L. Y.; Low, S.Sum, C. F.. 2017. Short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin compared with sitagliptin in a real-world setting. Singapore Medical Journal, 12: 12	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(628)	Shao, Y. L.; Yee, K. H.; Koh, S. K.; Wong, Y. F.; Yeoh, L. Y.; Low, S.Sum, C. F.. 2018. Short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin compared with sitagliptin in a real-world setting. Singapore Medical Journal, 59(5): 251-256	Nicht E4
(629)	Sharma, A.; Green, J. B.; Dunning, A.; Lokhnygina, Y.; Al-Khatib, S. M.; Lopes, R. D.; Buse, J. B.; Lachin, J. M.; Van De Werf, F.; Armstrong, P. W.; Kaufman, K. D.; Standl, E.; Chan, J. C. N.; Distiller, L. A.; Scott, R.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2017. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the TECOS trial. Diabetes Care, 40(12): 1763-1770	Nicht E4
(630)	Sharma, G.; Umama Ashhar, M.; Sharma, K.; Mokayad, E.; Kapur, P.Sharma, M.. 2018. Type 2 diabetes mellitus - Linked with X chromosome? An epidemiological study. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 9(2): 342-348	Nicht E4
(631)	Shetty, A. S.; Nandith, A.; Snehalath, C.Ramachandran, A.. 2013. Treatment with DPP-4 inhibitors does not increase the chance of pancreatitis in patients with type 2 diabetes. The Journal of the Association of Physicians of India, 61(8): 543-544	Nicht E4
(632)	Shi, C.; Wang, L.; Bai, R.; Wang, Y.; Liu, D.; Zhang, X.; Wang, H.; Yang, Y.Du, J.. 2016. Comparison of therapeutic effects between sitagliptin and voglibose both combined with sensoraugmented insulin pump in newly diagnosed type 2 diabetes. [Chinese]. National Medical Journal of China, 96(32): 2554-2558	Nicht E4
(633)	Shigematsu, E.; Yamakawa, T.; Kadonosono, K.Terauchi, Y.. 2014. Effect of sitagliptin on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Clinical Medicine Research, 6(5): 327-35	Nicht E4
(634)	Shigematsu, E.; Yamakawa, T.; Oba, M. S.; Suzuki, J.; Nagakura, J.; Kadonosono, K.Terauchi, Y.. 2017. A Randomized Controlled Trial of Vildagliptin Versus Alogliptin: Effective Switch From Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 9(7): 567-572	Nicht E4
(635)	Shih, C. J.; Chen, H. T.; Kuo, S. C.; Ou, S. M.Chen, Y. T.. 2016. Cardiovascular Outcomes of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Study. Journal of the American Medical Directors Association, 17(1): 59-64	Nicht E4
(636)	Shih, C. J.; Lee, Y. J.; Lo, Y. H.; Kuo, S. C.; Ou, S. M.Chen, Y. T.. 2016. Association Between Use of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Risk of Acute Kidney Injury: A Nested Case-Control Study. Mayo Clinic Proceedings, 91(7): 867-872	Nicht E4
(637)	Shilpa, M. A.; Mahdi, A. A.; Gupta, K. K.Patel, M. L.. 2016. Treatment with gliptins and study of the variations in serum amylase and serum lipase levels in type 2 diabetes mellitus. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 7(5): 2109-2115	Nicht E4
(638)	Shima, K.; Komatsu, M.; Noma, Y.Miya, K.. 2014. Glycated albumin (GA) is more advantageous than hemoglobin a1c for evaluating the efficacy of sitagliptin in achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes. Internal Medicine, 53(8): 829-835	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(639)	Shima, K. R.; Ota, T.; Kato, K. I.; Takeshita, Y.; Misu, H.; Kaneko, S.Takamura, T.. 2018. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. BMJ Open Diabetes Research & Care, 6(1): e000469	Nicht E4
(640)	Shimoda, M.; Miyoshi-Takai, M.; Irie, S.; Tanabe, A.; Obata, A.; Okauchi, S.; Hirukawa, H.; Kimura, T.; Kohara, K.; Kamei, S.; Mune, T.; Kaku, K.Kaneto, H.. 2017. Inadequate Triglyceride Management Worsens the Durability of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Research, 2017 (no pagination)(5856475)	Nicht E4
(641)	Shimoda, S.; Iwashita, S.; Ichimori, S.; Matsuo, Y.; Goto, R.; Maeda, T.; Matsuo, T.; Sekigami, T.; Kawashima, J.; Kondo, T.; Matsumura, T.; Motoshima, H.; Furukawa, N.; Nishida, K.Araki, E.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin as add-on therapy on glycemic control and blood glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetes subjects ongoing with multiple daily insulin injections therapy. Endocrine Journal, 60(10): 1207-1214	Nicht E4
(642)	Shimoda, S.; Iwashita, S.; Sekigami, T.; Furukawa, N.; Matsuo, Y.; Ichimori, S.; Goto, R.; Maeda, T.; Watanabe, E.; Kondo, T.; Matsumura, T.; Motoshima, H.; Nishida, K.Araki, E.. 2014. Comparison of the efficacy of sitagliptin and glimepiride dose-up in Japanese patients with type 2 diabetes poorly controlled by sitagliptin and glimepiride in combination. Journal of Diabetes Investigation, 5(3): 320-326	Nicht E4
(643)	Shin, S.Kim, H.. 2016. The effect of sitagliptin on cardiovascular risk profile in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study. Therapeutics and Clinical Risk Management, 12: 435-444	Nicht E4
(644)	Simonyi, G.Ferenci, T.. 2016. [One year persistence of metformin monotherapy versus metformin/sitagliptin fixed dose combination]. Orvosi Hetilap, 157(16): 618-22	DUPLIKAT
(645)	Singh, H.; Chakrawarti, A.; Singh, H.; Guruprasad, P.Gupta, Y. K.. 2018. Evaluation of treatment satisfaction, efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in geriatric patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectionalcomparative study. Journal of Family Medicine & Primary Care, 7(1): 70-76	Nicht E4
(646)	Singh, S.; Chang, H. Y.; Richards, T. M.; Weiner, J. P.; Clark, J. M.Segal, J. B.. 2013. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: A population-based matched case-control study. JAMA Internal Medicine, 173(7): 534-539	Nicht E4
(647)	Skinner, N. E.; Wroblewski, M. S.; Kirihara, J. A.; Nelsestuen, G. L.Seaquist, E. R.. 2015. Sitagliptin Results in a Decrease of Truncated Apolipoprotein C1. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 6(3): 395-401	Nicht E1
(648)	Skrivanek, Z.; Gaydos, B. L.; Chien, J. Y.; Geiger, M. J.; Heathman, M. A.; Berry, S.; Anderson, J. H.; Forst, T.; Milicevic, Z.Berry, D.. 2014. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(8): 748-756	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(649)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Diamant, M.; Serne, E. H.van Raalte, D. H.. 2016. GLP-1-Based Therapies Have No Microvascular Effects in Type 2 Diabetes Mellitus: An Acute and 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology, 36(10): 2125-32	Nicht E4
(650)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Diamant, M.van Raalte, D. H.. 2017. The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients. Diabetes Research & Clinical Practice, 124: 1-10	Nicht E4
(651)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Pieters, I. C.; Cahen, D. L.; Diamant, M.van Raalte, D. H.. 2015. Cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of incretin-based therapies: an acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic intervention trial in type 2 diabetes. BMJ Open, 5(11): e009579	Nicht E4
(652)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Kramer, M. H.; Pouwels, P. J.; Pieters-van den Bos, I. C.; Hoekstra, T.; Diamant, M.; van Raalte, D. H.Cahen, D. L.. 2016. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Diabetologia, 59(12): 2588-2593	Nicht E4
(653)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H. H.; Diamant, M.; Nieuwdorp, M.; Groen, A. K.; Cahen, D. L.van Raalte, D. H.. 2016. Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(12): 1217-1225	Nicht E4
(654)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Diamant, M.; Nieuwdorp, M.; Groen, A. K.; Cahen, D. L.van Raalte, D. H.. 2016. Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients. Diabetes, Obesity & Metabolism, 18(12): 1217-1225	Nicht E4
(655)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H. H.; Diamant, M.; Serne, E. H.Van Raalte, D. H.. 2016. GLP-1-based therapies have no microvascular effects in type 2 diabetes mellitus. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 36(10): 2125-2132	DUPLIKAT
(656)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H. H.; Diamant, M.van Raalte, D. H.. 2017. The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients. Diabetes Research and Clinical Practice, 124: 1-10	DUPLIKAT
(657)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H. H.; Pieters, I. C.; Cahen, D. L.; Diamant, M.Van Raalte, D. H.. 2015. Cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of incretin-based therapies: An acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic intervention trial in type 2 diabetes. BMJ Open, 5 (11) (no pagination)(e009579)	DUPLIKAT

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(658)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Kramer, M. H.; Pieters-van den Bos, I. C.; Vendrik, K. E.; Hoekstra, T.; Bruno, M. J.; Diamant, M.; van Raalte, D. H.Cahen, D. L.. 2017. Pancreatic Effects of Liraglutide or Sitagliptin in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial. Diabetes Care, 40(3): 301-308	Nicht E4
(659)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Kramer, M. H. H.; Pouwels, P. J. W.; Pieters-van den Bos, I. C.; Hoekstra, T.; Diamant, M.; van Raalte, D. H.Cahen, D. L.. 2016. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Diabetologia, 59(12): 2588-2593	DUPLIKAT
(660)	Solis-Herrera, C.; Triplitt, C.; De Jesus Garduno-Garcia, J.; Adams, J.; Defronzo, R. A.Cersosimo, E.. 2013. Mechanisms of glucose lowering of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when used alone or with metformin in type 2 diabetes: A double-tracer study. Diabetes Care, 36(9): 2756-2762	Nicht E4
(661)	Song, X. X.; Jiang, T.; Kang, K.Wen, Z.. 2014. Efficacy of sitagliptin combined with metformin in the initial treatment of type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver. [Chinese]. Chinese Journal of New Drugs, 23(2): 215-218+240	Nicht E4
(662)	Spanopoulos, D.; Barrett, B.; Busse, M.; Roman, T.Poole, C.. 2018. Prescription of DPP-4 Inhibitors to Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Renal Impairment: A UK Primary Care Experience. Clinical Therapeutics, 40(1): 152-154	Nicht E4
(663)	Spinar, J.; Spinarova, L.Vitovec, J.. 2015. The TECOS study - The effect of sitagliptin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. [Czech]. Kardiologicka Revue, 17(3): 257-261	Nicht E4
(664)	Srivastava, S.; Saxena, G. N.; Keshwani, P.Gupta, R.. 2012. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. Journal of Association of Physicians of India, 60(3): 27-30	Nicht E4
(665)	Sromova, L.; Busek, P.; Posova, H.; Potockova, J.; Skrha, P.; Andel, M.Sedo, A.. 2016. The effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibition on circulating T cell subpopulations in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 118: 183-192	Nicht E4
(666)	Standl, E.; Stevens, S. R.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Chan, J. C. N.; Green, J. B.; Lachin, J. M.; Scheen, A.; Travert, F.; Van de Werf, F.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Group, T. S.. 2018. Increased Risk of Severe Hypoglycemic Events Before and After Cardiovascular Outcomes in TECOS Suggests an At-Risk Type 2 Diabetes Frail Patient Phenotype. Diabetes Care, 08: 08	Nicht E4
(667)	Standl, E.; Stevens, S. R.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Chan, J. C. N.; Green, J. B.; Lachin, J. M.; Scheen, A.; Travert, F.; Van De Werf, F.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2018. Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOSSuggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype. Diabetes Care, 41(3): 596-603	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(668)	Stefansdottir, G.; Knol, M. J.; Arnardottir, A. H.; Van Der Elst, M. E.; Grobbee, D. E.; Leufkens, H. G. M.De Bruin, M. L.. 2012. Safety learning from drugs of the same class: Room for improvement. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 91(5): 872-880	Nicht E5
(669)	Stenlof, K.; Cefalu, W. T.; Kim, K. A.; Jodar, E.; Alba, M.; Edwards, R.; Tong, C.; Canovatchel, W.Meininger, G.. 2014. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-week CANTATA-M study. Current Medical Research and Opinion, 30(2): 163-175	Nicht E4
(670)	Stephan, U. D.. 2014. Type 2 diabetes mellitus: Change in therapy from metformin/sitagliptin to metformin/vildagliptin leads to clinical improvement. Journal fur Pharmakologie und Therapie, 23(2): 39-41	Nicht E4
(671)	Strojek, K.; Gorska, J.; Rokicka, D.; Szymborska-Kajanek, A.; Wrobel, M.; Sedek, L.Szczepanski, T.. 2014. Is there an impact of treatment with DPP-4 inhibitors on lymphocyte subpopulations in type 2 diabetic patients?. Endokrynologia Polska, 65(2): 78-82	Nicht E4
(672)	Sudhakaran, C.; Kishore, U.; Anjana, R. M.; Unnikrishnan, R.Mohan, V.. 2011. Effectiveness of sitagliptin in Asian Indian patients with type 2 diabetes - An Indian tertiary diabetes care center experience. Diabetes Technology and Therapeutics, 13(1): 27-32	Nicht E4
(673)	Suh, S.; Seo, G. H.; Jung, C. H.; Kim, M. K.; Jin, S. M.; Hwang, Y. C.; Lee, B. W.Kim, J. H.. 2015. Increased risk of hospitalization for heart failure with newly prescribed dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone using the Korean Health Insurance claims database. Diabetes and Metabolism Journal, 39(3): 247-252	Nicht E4
(674)	Suraj, B.; Tripathi, C. D.; Biswas, K.; Padhy, B. M.Arora, T.. 2015. A Comparative Evaluation of Safety, Efficacy and Cost Effectiveness of Three Add on Treatment Regimens in Type 2 Diabetics; Not Controlled by Metformin Alone. Research Journal of Pharmacy and Technology, 8(1): 44-50	Nicht E4
(675)	Suzuki, A.; Yoshimura, N.; Mashimo, Y.; Numakura, M.; Fujimaki, Y.; Maeda, T.; Ishikawa, T.; Fujimori, S.Eto, K.. 2013. One-year real-life efficacy of sitagliptin revealed importance of concomitant pioglitazone use in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews, 7(3): 143-147	Nicht E4
(676)	Suzuki, K.; Tanaka, S.; Aoki, C.; Kato, K.; Jojima, T.Aso, Y.. 2014. Greater efficacy and improved endothelial dysfunction in untreated type 2 diabetes with liraglutide versus sitagliptin. Dokkyo Journal of Medical Sciences, 41(3): 211-220	Nicht E4
(677)	Suzuki, K.; Yoshioka, T.Wakui, Y.. 2013. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled type 2 diabetes -CASA study-. [Japanese]. Therapeutic Research, 34(3): 371-378	Nicht E4
(678)	Tada, Y.; Kanazawa, I.; Notsu, M.; Tanaka, K.; Kiyohara, N.; Sasaki, M.Sugimoto, T.. 2016. Long-term Efficacy and Safety of Sitagliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Internal Medicine, 55(10): 1275-8	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(679)	Tago, M.; Oyama, J. I.; Sakamoto, Y.; Shiraki, A.; Uchida, F.; Chihara, A.; Ikeda, H.; Kuroki, S.; Gondo, S.; Iwamoto, T.; Uchida, Y.Node, K.. 2018. Efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type2 diabetes mellitus. Geriatrics & gerontology international, 04: 04	Nicht E4
(680)	Tajima, N.; Kadowaki, T.; Odawara, M.; Minamide, T.; Seki, A.; Oki, K.; Nagayasu, R.Ferreira, J. C. A.. 2016. Safety and efficacy of addition of sitagliptin to rapid-acting insulin secretagogues for glycemic control, including post-prandial hyperglycemia, among Japanese with type 2 diabetes mellitus. Diabetology International, 7(2): 155-166	Nicht E4
(681)	Tajima, N.; Kadowaki, T.; Odawara, M.; Nishii, M.; Taniguchi, T.Ferreira, J. C. A.. 2011. Addition of sitagliptin to ongoing glimepiride therapy in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks leads to improved glycemic control. Diabetology International, 2(1): 32-44	Nicht E4
(682)	Tajima, N.; Kadowaki, T.; Okamoto, T.; Sato, A.; Okuyama, K.; Minamide, T.Arjona Ferreira, J. C.. 2013. Sitagliptin added to voglibose monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes Investigation, 4(6): 595-604	Nicht E4
(683)	Tajiri, Y.. 2017. Long term efficacy and tolerability of sitagliptin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. [Japanese]. Therapeutic Research, 38(2): 179-184	Nicht E4
(684)	Tajiri, Y.; Kawano, S.; Hirao, S.; Oshige, T.; Iwata, S.; Ono, Y.; Inada, C.; Akashi, T.; Hayashi, H.; Sato, Y.; Tojikubo, M.Yamada, K.. 2014. Adding of Sitagliptin on Insulin Therapy Effectively and Safely Reduces a Hemoglobin A1c Level and Glucose Fluctuation in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. International Scholarly Research Notices Online, 2014: 639489	Nicht E4
(685)	Tajiri, Y.; Tsuruta, M.; Ohki, T.; Kato, T.; Sasaki, Y.; Tanaka, K.; Kono, S.; Tojikubo, M.Yamada, K.. 2012. Long-term efficacy of sitagliptin for the treatment of type 2 diabetic patients in Japan. Endocrine Journal, 59(3): 197-204	Nicht E4
(686)	Takahara, M.; Shiraiwa, T.; Katakami, N.; Matsuoka, T. A.Shimomura, I.. 2014. Efficacy of adding once-daily insulin glulisine in japanese type 2 diabetes patients treated with insulin glargine and sitagliptin. Diabetes Technology and Therapeutics, 16(10): 633-639	Nicht E4
(687)	Takahashi, H.; Sakai, K.; Kawanishi, K.; Suzuki, J.; Igawa, K.; Sankoda, K.; Noto, T.Nagasaka, Y.. 2015. Efficacy of switching from premix analog insulin twice daily injection to insulin glargine once daily injection with sitagliptin. Diabetology International, 6(1): 33-38	Nicht E4
(688)	Takai, M.; Ishikawa, M.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Kubota, A.; Amemiya, H.; Iizuka, T.; Iemitsu, K.; Iwasaki, T.; Uehara, G.; Umezawa, S.; Obana, M.; Kaneshige, H.; Kaneshiro, M.; Kawata, T.; Sasai, N.; Saito, T.; Takuma, T.; Takeda, H.; Tanaka, K.; Tsurui, N.; Nakajima, S.; Hoshino, K.; Honda, S.; Machimura, H.; Matoba, K.; Minagawa, F.; Minami, N.; Miyairi, Y.; Mokubo, A.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Miyakawa, M.; Naka, Y.; Terauchi, Y.; Tanaka, Y.Matsuba, I.. 2014. Safety and efficacy of adding sitagliptin to insulin in patients with type 2 diabetes: The ASSIST-K study. Diabetes Research and Clinical Practice, 103(3): e30-e33	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(689)	Takatori, S.; Hamada, Y.; Tanaka, A.; Akiyama, S.; Namba, H.; Tanaka, M.; Kawasaki, H.Araki, H.. 2016. Factors Contributing to the Clinical Effectiveness of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes. Clinical Therapeutics, 38(2): 398-403	Nicht E4
(690)	Takeshita, A.; Koriyama, N.; Ogiso, K.; Akao, A.; Otsuji, M.; Minobe, M.; Goto, T.; Fujisaki, N.; Higo, A.Nishio, Y.. 2014. Comprehensive improvement effects of sitagliptin over various clinical indicators in type 2 diabetes patients. [Japanese]. Therapeutic Research, 35(2): 163-170	Nicht E4
(691)	Takeshita, Y.; Takamura, T.; Kita, Y.; Takazakura, A.; Kato, K.; Isobe, Y.Kaneko, S.. 2015. Sitagliptin versus mitiglinide switched from mealtime dosing of a rapid-acting insulin analog in patients with type 2 diabetes: a randomized, parallel-group study. BMJ Open Diabetes Research & Care, 3(1): e000122	Nicht E4
(692)	Takihata, M.; Nakamura, A.; Tajima, K.; Inazumi, T.; Komatsu, Y.; Tamura, H.; Yamazaki, S.; Kondo, Y.; Yamada, M.; Kimura, M.Terauchi, Y.. 2013. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: The COMPASS randomized controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(5): 455-462	Nicht E4
(693)	Tamez-Perez, H. E.. 2015. Efficacy and safety of initial treatment with glimpeiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. [Spanish]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 53(2): 142-148	Nicht E4
(694)	Tamez-Perez, H. E.Grupo de Estudio, S.. 2015. [Efficacy and safety of initial treatment with glimpeiride versus sitagliptin in type 2 diabetes]. Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 53(2): 142-8	DUPLIKAT
(695)	Tanaka, A.; Yoshida, H.; Nanasato, M.; Oyama, J. I.; Ishizu, T.; Ajioka, M.; Ishiki, R.; Saito, M.; Shibata, Y.; Kaku, K.; Maemura, K.; Higashi, Y.; Inoue, T.; Murohara, T.Node, K.. 2018. Sitagliptin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients receiving primary or secondary prevention of cardiovascular disease: A subgroup analysis of the PROLOGUE study. International Journal of Cardiology.,	Nicht E4
(696)	Tanaka, T.; Goto, H.; Araki, R.; Yamamoto, M.; Tanaka, T.; Fujiwara, R.Murata, K.. 2014. Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes switched from glinides. Journal of Diabetes Investigation, 5(2): 199-205	Nicht E4
(697)	Tanemura, N.; Uyama, Y.; Nagashima, K.; Suzuki, T.; Asahina, Y.; Kobayashi, Y.; Iyo, M.; Yokote, K.Hanaoka, H.. 2016. Comparison of Drug Use Between Clinical Practice and Regulatory Approval: Results in Older Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis, Diabetes, High Blood Pressure, or Depression. Therapeutic Innovation and Regulatory Science, 50(6): 743-750	Nicht E5
(698)	Tang, H.; Li, G.; Zhao, Y.; Wang, F.; Gower, E. W.; Shi, L.Wang, T.. 2018. Comparisons of diabetic retinopathy events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(5): 1262-1279	Nicht E5
(699)	Tang, Y.; Huang, X.; Liu, J.; Shankar, R. R.; Ganz, M. L.Rajpathak, S.. 2017. The effects of a sitagliptin formulary restriction program on diabetes medication use. American Health and Drug Benefits, 10(9): 456-462	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(700)	Tang, Y. Z.; Wang, G.; Jiang, Z. H.; Yan, T. T.; Chen, Y. J.; Yang, M.; Meng, L. L.; Zhu, Y. J.; Li, C. G.; Li, Z.; Yu, P.Ni, C. L.. 2015. Efficacy and safety of vildagliptin, sitagliptin, and linagliptin as add-on therapy in Chinese patients with T2DM inadequately controlled with dual combination of insulin and traditional oral hypoglycemic agent. Diabetology and Metabolic Syndrome, 7 (1) (no pagination)(87)	Nicht E4
(701)	Tanimoto, M.; Kanazawa, A.; Hirose, T.; Yoshihara, T.; Kobayashi-Kimura, S.; Nakanishi, R.; Tosaka, Y.; Sasaki-Omote, R.; Kudo-Fujimaki, K.; Komiya, K.; Ikeda, F.; Someya, Y.; Mita, T.; Fujitani, Y.Watada, H.. 2015. Comparison of sitagliptin with nateglinide on postprandial glucose and related hormones in drug-naive Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study. Journal of Diabetes Investigation, 6(5): 560-566	Nicht E4
(702)	Tatosian, D. A.; Guo, Y.; Schaeffer, A. K.; Gaibu, N.; Popa, S.; Stoch, A.et al.. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 4(2): 431-42	Nicht E4
(703)	Tebboth, A.; Lee, S.; Scowcroft, A.; Bingham-Gardiner, P.; Spencer, W.; Bolodeoku, J.Hassan, S. W.. 2016. Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Initiating Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Retrospective Study of UK General Practice. Clinical Therapeutics, 38(8): 1825.e15-1832	Nicht E4
(704)	Tebboth, A.; Lee, S.; Scowcroft, A.; Bingham-Gardiner, P.; Spencer, W.; Bolodeoku, J.Hassan, S. W.. 2016. Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Initiating Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Retrospective Study of UK General Practice.[Erratum appears in Clin Ther. 2017 Mar;39(3):662-662.e15; PMID: 28187861], [Erratum appears in Clin Ther. 2017 Jun;39(6):1266-1270; PMID: 28522209]. Clinical Therapeutics, 38(8): 1825-1832.e15	Nicht E5
(705)	Tebboth, A.; Lee, S.; Scowcroft, A.; Bingham-Gardiner, P.; Spencer, W.; Bolodeoku, J.Hassan, S. W.. 2017. Corrigendum to 'Demographic and clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus patients initiating dipeptidyl peptidase-4 inhibitors - a retrospective study of UK general practice' (Clinical Therapeutics (2016) 38 8(1825-1832.e15)(S0149291816304490)(10.1016/j.clinthera.2016.07.006)). Clinical Therapeutics, 39(6): 1266-1270	DUPLIKAT
(706)	Terauchi, Y.; Yamada, Y.; Ishida, H.; Ohsugi, M.; Kitaoka, M.; Satoh, J.; Yabe, D.; Shihara, N.Seino, Y.. 2017. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged >= 60 years (START-J trial). Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(8): 1188-1192	Nicht E4
(707)	Terauchi, Y.; Yamada, Y.; Watada, H.; Nakatsuka, Y.; Shiosakai, K.; Washio, T.Taguchi, T.. 2018. Efficacy and safety of the GPR119 agonist DS-8500a in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with inadequate glycemic control on sitagliptin: A phase 2 randomized placebo-controlled study. Journal of Diabetes Investigation, 01: 01	Nicht E4
(708)	Thayer, S.; Aguilar, R.; Korrer, S.Chow, W.. 2017. HbA<inf>1c</inf> Outcomes in Patients Treated With Canagliflozin Versus Sitagliptin in US Health Plans. Clinical Therapeutics, 39(10): 2061-2072	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(709)	Thayer, S.; Chow, W.; Korrer, S.Aguilar, R.. 2016. Real-world evaluation of glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Current Medical Research and Opinion, 32(6): 1087-1096	Nicht E4
(710)	Theiss, H. D.; Brenner, C.; Engelmann, M. G.; Zaruba, M. M.; Huber, B.; Henschel, V.; Mansmann, U.; Wintersperger, B.; Reiser, M.; Steinbeck, G.Franz, W. M.. 2010. Safety and efficacy of SITAgliptin plus GRanulocyte-colony-stimulating factor in patients suffering from Acute Myocardial Infarction (SITAGRAMI-Trial)--rationale, design and first interim analysis. International Journal of Cardiology, 145(2): 282-4	Nicht E4
(711)	Tian, M.; Liang, Z.; Liu, R.; Li, K.; Tan, X.; Luo, Y.; Yang, M.; Gu, H. F.; Liu, H.; Li, L.Yang, G.. 2016. Effects of sitagliptin on circulating zinc-alpha2-glycoprotein levels in newly diagnosed type 2 diabetes patients: A randomized trial. European Journal of Endocrinology, 174(2): 147-155	Nicht E4
(712)	Timofte, L.; Stratmann, B.; Bojita, M. T.; Quester, W.Tschoepe, D.. 2015. Global view on safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: The study shows data from clinical routine use in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Stoffwechsel und Herz, 24(1): 19-27	Nicht E4
(713)	Timofte, L.; Stratmann, B.; Quester, W.; Bojita, M. T.Tschoepe, D.. 2013. Liraglutide and DPP-4 inhibitors - side effects comparative clinical study. Clujul Medical, 86(2): 111-3	Nicht E4
(714)	Toh, S.; Hampp, C.; Reichman, M. E.; Graham, D. J.; Balakrishnan, S.; Pucino, F.; Hamilton, J.; Lendle, S.; Iyer, A.; Rucker, M.; Pimentel, M.; Nathwani, N.; Griffin, M. R.; Brown, N. J.Fireman, B. H.. 2016. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: A retrospective cohort study. Annals of Internal Medicine, 164(11): 705-714	Nicht E4
(715)	Toh, S.; Hampp, C.; Reichman, M. E.; Graham, D. J.; Balakrishnan, S.; Pucino, F.; Hamilton, J.; Lendle, S.; Iyer, A.; Rucker, M.; Pimentel, M.; Nathwani, N.; Griffin, M. R.; Brown, N. J.Fireman, B. H.. 2016. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study.[Erratum appears in Ann Intern Med. 2016 Aug 16;165(4):304; PMID: 27538170]. Annals of Internal Medicine, 164(11): 705-14	DUPLIKAT
(716)	Tojikubo, M.Tajiri, Y.. 2017. Different effects of linagliptin and sitagliptin on blood pressure and renal function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetology International, 8(4): 397-401	Nicht E4
(717)	Tokuyama, H.; Kawamura, H.; Fujimoto, M.; Kobayashi, K.; Nieda, M.; Okazawa, T.; Takemoto, M.Shimada, F.. 2013. A low-grade increase of serum pancreatic exocrine enzyme levels by dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 100(3): e66-e69	Nicht E4
(718)	Tomiyama, H.; Miwa, T.; Kan, K.; Matsuhisa, M.; Kamiya, H.; Nanasato, M.; Kitano, T.; Sano, H.; Ohno, J.; Iida, M.; Sata, M.; Yamada, H.; Maemura, K.; Tanaka, A.; Murohara, T.Node, K.. 2016. Impact of glycemic control with sitagliptin on the 2-year progression of arterial stiffness: A sub-analysis of the PROLOGUE study. Cardiovascular Diabetology, 15 (1) (no pagination)(150)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(719)	Tomonaga, O.; Sakura, H.; Hashimoto, N.; Sasamoto, K.; Ohashi, H.; Hasumi, S.; Ujihara, N.; Kasahara, T.; Nunome, H.; Honda, M.; Iwamoto, Y.Investigators, J. S.. 2018. Renal Function During an Open-Label Prospective Observational Trial of Sitagliptin in Patients With Diabetes: A Sub-Analysis of the JAMP Study. Journal of Clinical Medicine Research, 10(1): 32-40	Nicht E4
(720)	Tonneijck, L.; Smits, M. M.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Danser, A. H.; Ter Wee, P. M.; Diamant, M.; Joles, J. A.van Raalte, D. H.. 2016. Renal Effects of DPP-4 Inhibitor Sitagliptin or GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Diabetes Care, 39(11): 2042-2050	Nicht E4
(721)	Traina, S.; Guthrie, R.Slee, A.. 2014. The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: Results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes. Postgraduate Medicine, 126(3): 7-15	Nicht E4
(722)	Tremblay, A. J.; Lamarche, B.; Deacon, C. F.; Weisnagel, S. J.Couture, P.. 2011. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(4): 366-373	Nicht E4
(723)	Tremblay, A. J.; Lamarche, B.; Deacon, C. F.; Weisnagel, S. J.Couture, P.. 2014. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes. Metabolism: Clinical and Experimental, 63(9): 1141-1148	Nicht E4
(724)	Tremblay, A. J.; Lamarche, B.; Kelly, I.; Charest, A.; Lepine, M. C.; Droit, A.Couture, P.. 2014. Effect of sitagliptin therapy on triglyceride-rich lipoprotein kinetics in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(12): 1223-1229	Nicht E4
(725)	Trifiro, G.; Parrino, F.; Pizzimenti, V.; Giorgianni, F.; Sultana, J.; Muscianisi, M.; Troncone, C.; Tari, D. U.; Arcoraci, V.; Santoro, D.; Russo, G.; Lacava, V.Caputi, A. P.. 2016. The Management of Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study in Southern Italy. Clinical Drug Investigation, 36(3): 203-212	Nicht E4
(726)	Tseng, C. H.. 2015. Sitagliptin increases acute pancreatitis risk within 2 years of its initiation: A retrospective cohort analysis of the National Health Insurance database in Taiwan. Annals of Medicine, 47(7): 561-569	Nicht E4
(727)	Tseng, C. H.. 2016. Sitagliptin and heart failure hospitalization in patients with type 2 diabetes. Oncotarget, 7(38): 62687-62696	Nicht E4
(728)	Tseng, C. H.. 2016. Sitagliptin use and thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. Oncotarget, 7(17): 24871-24879	Nicht E4
(729)	Tseng, C. H.. 2016. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. European Journal of Clinical Investigation, 46(1): 70-79	Nicht E4
(730)	Tseng, C. H.. 2017. Sitagliptin May Reduce Breast Cancer Risk in Women With Type 2 Diabetes. Clinical Breast Cancer, 17(3): 211-218	Nicht E4
(731)	Tseng, C. H.. 2017. Sitagliptin and oral cancer risk in type 2 diabetes patients. Oncotarget, 8(57): 96753-96760	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(732)	Tseng, C. H.. 2017. Sitagliptin may reduce prostate cancer risk in male patients with type 2 diabetes. Oncotarget, 8(12): 19057-19064	Nicht E4
(733)	Tsilidis, K. K.; Capothanassi, D.; Allen, N. E.; Rizos, E. C.; Lopez, D. S.; Van Veldhoven, K.; Sacerdote, C.; Ashby, D.; Vineis, P.; Tzoulaki, I.Ioannidis, J. P. A.. 2014. Metformin does not affect cancer risk: A cohort study in the U.K. clinical practice research datalink analyzed like an intention-to-treat trial. Diabetes Care, 37(9): 2522-2532	Nicht E4
(734)	Tsukube, S.; Kadowaki, T.Odawara, M.. 2016. Efficacy and safety assessment of basal supported oral therapy (BOT) with insulin glargine in a real-life clinical setting, stratified by concomitant orally administered antidiabetic agent (OAD) regimens including dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i): subanalysis of the ALOHA2 study, drug-use surveillance in Japan. Diabetology International, 7(3): 299-307	Nicht E7
(735)	Tsurutani, Y.; Nakai, K.; Inoue, K.; Kosuke, A.; Mukai, S.; Maruyama, S.; Iizuka, T.; Matsuzawa, Y.; Saito, J.; Omura, M.Nishikawa, T.. 2018. Comparative study of ipragliflozin with sitagliptin on multiple metabolic changes in Japanese patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. Diabetes, Obesity & Metabolism, 12: 12	Nicht E4
(736)	Tsurutani, Y.; Omura, M.; Matsuzawa, Y.; Saito, J.; Higa, M.; Taniyama, M.Nishikawa, T.. 2017. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin on Atherosclerosis, beta-Cell Function, and Glycemic Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who are Treatment Naive or Poorly Responsive to Antidiabetes Agents: A Multicenter, Prospective Observational, Uncontrolled Study. Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental, 84: 26-31	Nicht E4
(737)	Turner, L. W.; Nartey, D.; Stafford, R. S.; Singh, S.Alexander, G. C.. 2014. Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S., 1997-2012. Diabetes Care, 37(4): 985-992	Nicht E5
(738)	Uchino, H.Kaku, K.. 2012. A novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, anagliptin, improved the daily blood glucose profile. [Japanese]. Japanese Pharmacology and Therapeutics, 40(10): 859-869	Nicht E4
(739)	Ueda, S.; Shimabukuro, M.; Arasaki, O.; Node, K.; Nomiyama, T.Morimoto, T.. 2018. Effect of Anagliptin and Sitagliptin on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetic Patients with Dyslipidemia and Cardiovascular Risk: Rationale and Study Design of the REASON Trial. Cardiovascular Drugs and Therapy, 32(1): 73-80	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(740)	Ujihara, N.; Sakura, H.; Hashimoto, N.; Sasamoto, K.; Ohashi, H.; Hasumi, S.; Kasahara, T.; Tomonaga, O.; Nunome, H.; Honda, M.; Iwamoto, Y.; Sato, A.; Miyashita, A.; Kokubo, A.; Tsuchiya, A.; Hirohara, D.; Kogure, D.; Kasahara, D.; Tanaka, H.; Tezuka, H.; Kuroki, H.; Ogino, J.; Kin, K.; Muto, K.; Suzuki, K.; Iseki, K.; Watanabe, K.; Higami, K.; Matsumura, K.; Nakajima, K.; Shin, K.; Koizumi, K.; Saneshige, M.; Sekine, M.; Yaida, M.; Kiuchi, M.; Mugishima, M.; Osawa, M.; Banno, M.; Yamamoto, M.; Hiratsuka, M.; Hosoya, M.; Atsuta, M.; Kato, M.; Morita, M.; Miyamae, M.; Iijima, M.; Okuyama, N.; Hisano, N.; Tsuchiya, N.; Wada, R.; Momose, R.; Otake, S.; Maruyama, S.; Takada, S.; Dan, S.; Nishizawa, S.; Yamashita, S.; Saneshige, S.; Teno, S.; Tsuruta, S.; Kumakura, S.; Kijima, S.; Kondo, T.; Onishi, T.; Kudo, T.; Sugiura, T.; Ishiguro, T.; Suzuki, Y.; Tomita, Y.; Takano, Y.; Akimoto, Y.; Odanaka, Y.; Tasaka, Y.; Aiso, Y.; Inoue, Y.Kobayashi, Y.. 2018. Efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and comparison of hypoglycemic action of concomitant medications: a subanalysis of the JAMP study. Diabetology International, 9(1): 56-65	Nicht E4
(741)	Umayahara, R.; Yonemoto, T.; Kyou, C.; Morishita, K.; Ogawa, T.; Taguchi, Y.Inoue, T.. 2014. Low-dose glimepiride with sitagliptin improves glycemic control without dose-dependency in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on high-dose glimepiride. Endocrine Journal, 61(12): 1163-1170	Nicht E4
(742)	Umetsu, R.; Nishibata, Y.; Abe, J.; Suzuki, Y.; Hara, H.; Nagasawa, H.; Kinosada, Y.Nakamura, M.. 2014. [Evaluation of the association between the use of oral anti-hyperglycemic agents and hypoglycemia in Japan by data mining of the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database]. Yakugaku Zasshi - Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 134(2): 299-304	Nicht E4
(743)	Umezawa, S.; Kubota, A.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Matoba, K.; Jin, Y.; Minagawa, F.; Obana, M.; Iemitsu, K.; Ito, S.; Amamiya, H.; Kaneshiro, M.; Takai, M.; Kaneshige, H.; Hoshino, K.; Ishikawa, M.; Minami, N.; Takuma, T.; Sasai, N.; Aoyagi, S.; Kawata, T.; Mokubo, A.; Miyairi, Y.; Takeda, H.; Honda, S.; Machimura, H.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Naka, Y.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2015. Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ASSET-K study. BMC Endocrine Disorders, 15 (1) (no pagination)(34)	Nicht E4
(744)	Umpierrez, G. E.; Gianchandani, R.; Smiley, D.; Jacobs, S.; Wesorick, D. H.; Newton, C.; Farrokhi, F.; Peng, L.; Reyes, D.; Lathkar-Pradhan, S.Pasquel, F.. 2013. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of generalmedicine and surgery patients with type 2 diabetes: A pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care, 36(11): 3430-3435	Nicht E4
(745)	Valensi, P.; de Pouvourville, G.; Benard, N.; Chanut-Vogel, C.; Kempf, C.; Eymard, E.; Moisan, C.Dallongeville, J.. 2015. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. Diabetes and Metabolism, 41(3): 231-238	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(746)	Valensi, P.; Eymard, E.; Dejager, S.; Moisan, C.Dallongeville, J.. 2016. Observational Study ODYSSEE: Maintenance duration of dual therapy metformin-sitagliptin vs. metformin-sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. Medecine des Maladies Metaboliques, 10(8): 751-755	Nicht E4
(747)	Van Gaal, L.; Souhami, E.; Zhou, T.Aronson, R.. 2014. Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist lixisenatide versus the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in young (<50 years) obese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Clinical and Translational Endocrinology, 1(2): 31-37	Nicht E4
(748)	Vashisht, R.; Jung, K.Shah, N.. 2016. Learning Effective Treatment Pathways for Type-2 Diabetes from a clinical data warehouse. Amia .., Annual Symposium proceedings. AMIA Symposium. 2016: 2036-2042	Nicht E4
(749)	Velija-Asimi, Z.; Izetbegovic, S.; Karamehic, J.; Coric, J.; Panjeta, M.; Macic-Dzankovic, A.; Djelilovic-Vranic, J.Dizdarevic-Bostandzic, A.. 2013. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in treatment of obese patients with type 2 diabetes. Medicinski arhiv, 67(5): 365-367	Nicht E4
(750)	Viljoen, A.; Meek, C. L.; Gadsby, R.; Viljoen, S.; Langerman, H.Sinclair, A. J.. 2013. The tolerability and safety of DPP-4 inhibitors for the treatment of older people with type 2 diabetes mellitus: An observational study. British Journal of Diabetes and Vascular Disease, 13(4): 187-191	Nicht E4
(751)	Vilsboll, T.; Rosenstock, J.; Yki-Jarvinen, H.; Cefalu, W. T.; Chen, Y.; Luo, E.; Musser, B.; Andryuk, P. J.; Ling, Y.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.; Engel, S. S.Katz, L.. 2010. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(2): 167-177	nicht E4
(752)	Violante, R.; Oliveira, J. H.; Yoon, K. H.; Reed, V. A.; Yu, M. B.; Bachmann, O. P.; Ludemann, J.Chan, J. Y.. 2012. A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin. Diabetic Medicine, 29(11): e417-24	nicht E4
(753)	Wainstein, J.; Katz, L.; Engel, S. S.; Xu, L.; Golm, G. T.; Hussain, S.; O'Neill, E. A.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2012. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(5): 409-418	nicht E4
(754)	Wan, H.; Zhao, D.; Shen, J.; Lu, L.; Zhang, T.Chen, Z.. 2016. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion and add-on therapy with sitagliptin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Research, 2016 (no pagination)(9849328)	nicht E4
(755)	Wang, K. L.; Liu, C. J.; Chao, T. F.; Huang, C. M.; Wu, C. H.; Chen, S. J.; Yeh, C. M.; Chen, T. J.; Lin, S. J.Chiang, C. E.. 2014. Sitagliptin and the risk of hospitalization for heart failure: A population-based study. International Journal of Cardiology, 177(1): 86-90	nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(756)	Wang, S. H.; Chen, D. Y.; Lin, Y. S.; Mao, C. T.; Tsai, M. L.; Hsieh, M. J.; Chou, C. C.; Wen, M. S.; Wang, C. C.; Hsieh, I. C.; Hung, K. C.Chen, T. H.. 2015. Cardiovascular outcomes of sitagliptin in type 2 diabetic patients with acute myocardial infarction, a population-based cohort study in Taiwan. PLoS ONE, 10 (6) (no pagination)(e0131122)	nicht E4
(757)	Wang, T.; McNeill, A. M.; Chen, Y.; O'Neill, E. A.Engel, S. S.. 2018. Characteristics of Elderly Patients Initiating Sitagliptin or Non-DPP-4-Inhibitor Oral Antihyperglycemic Agents: Analysis of a Cross-Sectional US Claims Database. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 12: 12	nicht E4
(758)	Wang, W.; Ning, G.; Ma, J.; Liu, X.; Zheng, S.; Wu, F.; Xu, L.; O'Neill, E. A.; Fujita, K. P.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.Shankar, R. R.. 2017. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. Current Medical Research and Opinion, 33(4): 693-699	nicht E4
(759)	Warrer, P.; Jensen, P.; Aagaard, L.; Jensen, L.; Brunak, S.; Krag, M.; Rossing, P.; Almdal, T.; Andersen, H.Hansen, E.. 2015. Identification of possible adverse drug reactions in clinical notes: The case of glucose-lowering medicines. Journal of Research in Pharmacy Practice, 4(2): 64-72	Nicht E4
(760)	Watanabe, T.; Tamura, Y.; Kakehi, S.; Funayama, T.; Gastaldelli, A.; Takeno, K.; Kawaguchi, M.; Yamamoto, R.; Sato, F.; Ikeda, S.; Taka, H.; Fujimura, T.; Fujitani, Y.; Kawamori, R.Watada, H.. 2015. Effects of sitagliptin on ectopic fat contents and glucose metabolism in type 2 diabetic patients with fatty liver: A pilot study. Journal of Diabetes Investigation, 6(2): 164-72	Nicht E4
(761)	Weinrauch, L. A.; Segal, A. R.; Bayliss, G. P.; Liu, J.; Wisniewski, E.D'Elia, J. A.. 2017. Changes in treatment of hyperglycemia in a hypertensive type 2 diabetes population as renal function declines. Clinical Kidney Journal, 10(5): 661-665	nicht E4
(762)	Weinstock, R. S.; Guerci, B.; Umpierrez, G.; Nauck, M. A.; Skrivanek, Z.Milicevic, Z.. 2015. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): A randomized, phase III study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(9): 849-858	Nicht E4
(763)	Weir, D. L.; McAlister, F. A.; Senthilselvan, A.; Minhas-Sandhu, J. K.Eurich, D. T.. 2014. Sitagliptin Use in Patients With Diabetes and Heart Failure. A Population-Based Retrospective Cohort Study. JACC: Heart Failure, 2(6): 573-582	nicht E4
(764)	White, P. C.; Chamberlain-Shea, H.de la Morena, M. T.. 2010. Sitagliptin treatment of patients with type 2 diabetes does not affect CD4+ T-cell activation. Journal of Diabetes and its Complications, 24(3): 209-213	nicht E4
(765)	Widlansky, M. E.; Puppala, V. K.; Suboc, T. M.; Malik, M.; Branum, A.; Signorelli, K.; Wang, J.; Ying, R.; Tanner, M. J.Tyagi, S.. 2017. Impact of DPP-4 inhibition on acute and chronic endothelial function in humans with type 2 diabetes on background metformin therapy. Vascular Medicine (United Kingdom), 22(3): 189-196	nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(766)	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 E8
(767)	Williams-Herman, D.; Johnson, J.; Teng, R.; Golm, G.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.Amatruda, J. M.. 2010. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(5): 442-451	nicht E4
(768)	Williams-Herman, D.; Johnson, J.; Teng, R.; Luo, E.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.Amatruda, J. M.. 2009. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: A 54-week study. Current Medical Research and Opinion, 25(3): 569-583	nicht E4
(769)	Williams-Herman, D.; Round, E.; Swern, A. S.; Musser, B.; Davies, M. J.; Stein, P. P.; Kaufman, K. D.Amatruda, J. M.. 2008. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: A pooled analysis. BMC Endocrine Disorders, 8 (no pagination)(14)	Nicht E8
(770)	Williams-Herman, D.; Xu, L.; Teng, R.; Golm, G. T.; Johnson, J.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2012. Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(1): 67-76	nicht E4
(771)	Wysham, C. H.; Lefebvre, P.; Pilon, D.; Ingham, M.; Lafeuille, M. H.; Emond, B.; Kamstra, R.; Chow, W.; Pfeifer, M.Duh, M. S.. 2017. Quality measure and weight loss assessment in patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. BMC Endocrine Disorders, 17 (1) (no pagination)(32)	Nicht E4
(772)	Xiao, X.; Cui, X.; Zhang, J.; Han, Z.; Xiao, Y.; Chen, N.; Li, B.; Cheng, M.; Gao, H.Tang, K.. 2016. Effects of sitagliptin as initial therapy in newly diagnosed elderly type 2 diabetics: A randomized controlled study. Experimental and Therapeutic Medicine, 12(5): 3002-3008	Nicht E4
(773)	Xu, L.; Man, C. D.; Charbonnel, B.; Meninger, G.; Davies, M.; Williams-Herman, D.; Cobelli, C.Stein, P.. 2008. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: A model-based approach. Diabetes, Obesity and Metabolism, 10(12): 1212-1220	Nicht E4
(774)	Xu, N.; Yang, Y. R.Jin, W. B.. 2014. Clinical effects of sitagliptin and repaglinide in glycemic control and gastrointestinal hormone regulation in patients with diabetic enteropathy. [Chinese]. World Chinese Journal of Digestology, 22(23): 3536-3540	Nicht E4
(775)	Xu, W.; Mu, Y.; Zhao, J.; Zhu, D.; Ji, Q.; Zhou, Z.; Yao, B.; Mao, A.; Engel, S. S.; Zhao, B.; Bi, Y.; Zeng, L.; Ran, X.; Lu, J.; Ji, L.; Yang, W.; Jia, W.Weng, J.. 2017. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial. Science China, Life sciences. 60(3): 225-238	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(776)	Yabiku, K.; Mutoh, A.; Miyagi, K.Takasu, N.. 2017. Effects of Oral Antidiabetic Drugs on Changes in the Liver-to-Spleen Ratio on Computed Tomography and Inflammatory Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Therapeutics, 39(3): 558-566	Nicht E4
(777)	Yagi, S.; Aihara, K. I.; Akaike, M.; Fukuda, D.; Salim, H. M.; Ishida, M.; Matsuura, T.; Ise, T.; Yamaguchi, K.; Iwase, T.; Yamada, H.; Soeki, T.; Wakatsuki, T.; Shimabukuro, M.; Matsumoto, T.Sata, M.. 2015. Predictive factors for efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolism Journal, 39(4): 342-347	Nicht E4
(778)	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.. 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) (no pagination)(63)	Nicht E4
(779)	Yamada, Y.; Senda, M.; Naito, Y.; Tamura, M.; Watanabe, D.; Shuto, Y.Urita, Y.. 2017. Reduction of postprandial glucose by lixisenatide vs sitagliptin treatment in Japanese patients with type 2 diabetes on background insulin glargine: A randomized phase IV study (NEXTAGE Study). Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(9): 1252-1259	Nicht E4
(780)	Yamada, Y.; Terauchi, Y.; Watada, H.; Nakatsuka, Y.; Shiosakai, K.; Washio, T.Taguchi, T.. 2018. Efficacy and Safety of GPR119 Agonist DS-8500a in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study. Advances in Therapy, 35(3): 367-381	Nicht E4
(781)	Yanai, H.; Adachi, H.; Hamasaki, H.; Masui, Y.; Yoshikawa, R.; Moriyama, S.; Mishima, S.Sako, A.. 2012. Effects of 6-month sitagliptin treatment on glucose and lipid metabolism, blood pressure, body weight and renal function in type 2 diabetic patients: a chart-based analysis. Journal of Clinical Medicine Research, 4(4): 251-8	Nicht E4
(782)	Yang, F.; Yu, T.; Li, K.; Jiang, X.; Li, J.Wang, J.. 2017. Sitagliptin reduces transforming growth factor-beta1 and platelet derived growth factor-BB in regulation of UAER in type 2 diabetic nephropathy stage III patients. Biomedical Research (India), 28(6): 2571-2577	Nicht E4
(783)	Yang, H. K.; Kang, B.; Lee, S. H.; Kim, H. S.; Yoon, K. H.; Cha, B. Y.Cho, J. H.. 2015. Effects of 6-month sitagliptin treatment on insulin and glucagon responses in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolism Journal, 39(4): 335-341	Nicht E4
(784)	Yang, T. L.; Shen, M. C.; Yu, M. L.; Huang, Y. B.Chen, C. Y.. 2016. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Journal of Food and Drug Analysis, 24(2): 450-454	Nicht E4
(785)	Yang, T. Y.; Liaw, Y. P.; Huang, J. Y.; Chang, H. R.; Chang, K. W.Ueng, K. C.. 2016. Association of Sitagliptin with cardiovascular outcome in diabetic patients: a nationwide cohort study. Acta Diabetologica, 53(3): 461-468	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(786)	Yang, W.; Guan, Y.; Shentu, Y.; Li, Z.; Johnson-Levonas, A. O.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.Alba, M.. 2012. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes, 4(3): 227-237	Nicht E4
(787)	Ye, Z.; Li, H.; Lu, H.; Su, Q.Li, L.. 2017. Long-term effects of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: results from the PROLOGUE study. Oncotarget, 8(67): 111979-111997	Nicht E4
(788)	Yeo, Q. Q.; Chong, J. B. K.; Chung, W. L.Chen, L. L.. 2017. Drug related problems detected during a brown bag review by a pharmacist-initiated Octo-Pills programme in Singapore. Journal of Applied Pharmacy, 9 (3) (no pagination)(1000241)	Nicht E4
(789)	Yilmaz, Y.; Yonal, O.; Deyneli, O.; Celikel, C. A.; Kalayci, C.Duman, D. G.. 2012. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 75(2): 240-244	Nicht E4
(790)	Yokoh, H.; Kobayashi, K.; Sato, Y.; Takemoto, M.; Uchida, D.; Kanatsuka, A.; Kuribayashi, N.; Terano, T.; Hashimoto, N.; Sakurai, K.; Hanaoka, H.; Ishikawa, K.; Onishi, S.Yokote, K.. 2015. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin or pioglitazone alone (Study for an Ultimate Combination Therapy to Control Diabetes with Sitagliptin-1): A multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. Journal of Diabetes Investigation, 6(2): 182-191	Nicht E4
(791)	Yokoyama, H.; Hirao, K.; Yamaguchi, K.; Oishi, M.; Lee, G.; Yagi, N.; Takamura, H.Kashiwagi, A.. 2014. Liraglutide Versus Sitagliptin in a 24-week, Multicenter, Open-label, Randomized, Parallel-group Study in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients Responding Inadequately to a Sulfonylurea and/or One or Two Other Oral Antidiabetic Drugs (JDDM 33). Japanese Clinical Medicine, 5: 33-41	Nicht E4
(792)	Yoon, K. H.; Shockey, G. R.; Teng, R.; Golm, G. T.; Thakkar, P. R.; Meehan, A. G.; Williams-Herman, D. E.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.Steinberg, H.. 2011. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of beta-cell function in patients with type 2 diabetes. International Journal of Clinical Practice, 65(2): 154-164	Nicht E4
(793)	Yoon, K. H.; Steinberg, H.; Teng, R.; Golm, G. T.; Lee, M.; O'Neill, E. A.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2012. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes: A 54-week study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(8): 745-752	Nicht E4
(794)	Yoshioka, K.. 2013. Efficacy of initial basal-supported oral therapy with sitagliptin in untreated type 2 diabetes. Diabetes Therapy, 4(2): 409-416	Nicht E4
(795)	Yoshizumi, H.; Ejima, T.; Nagao, T.Wakisaka, M.. 2018. Recovery from diabetic macular edema in a diabetic patient after minimal dose of a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. American Journal of Case Reports, 19: 462-466	Nicht E5

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(796)	Yuan, G.; Hu, H.; Wang, S.; Yang, Q.; Yu, S.; Sun, W.; Qian, W.; Mao, C.; Zhou, L.; Chen, D.; Wang, Z.; Gong, Q.Wang, D.. 2015. Improvement of beta-cell function ameliorated glycemic variability in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after shortterm continuous subcutaneous insulin infusion or in combination with sitagliptin treatment: A randomized control trial. Endocrine Journal, 62(9): 817-834	Nicht E4
(797)	Yuan, G.; Jia, J.; Zhang, C.; Yu, S.; Dong, S.; Ye, J.; Zhu, T.; Tang, B.; Qian, W.; Wang, D.; Yang, L.; Zhou, L.Mao, C.. 2014. Safety and efficacy of sitagliptin in combination with transient continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Endocrine Journal, 61(5): 513-521	Nicht E4
(798)	Yuasa, S.; Sato, K.; Furuki, T.; Minamizawa, K.; Sakai, H.; Numata, Y.; Chin, K.; Kojima, J.; Miyakawa, M.Matsuba, I.. 2017. Primary Care-Based Investigation of the Effect of Sitagliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 9(3): 188-192	Nicht E4
(799)	Yuasa, S.; Sato, K.; Takai, M.; Ishikawa, M.; Umezawa, S.; Kubota, A.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Miyakawa, M.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2016. Factor Analysis of Changes in Hemoglobin A1c After 12 Months of Sitagliptin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 8(6): 461-71	Nicht E4
(800)	Zaki, N. M.Maghrabi, I.. 2013. Trends in therapeutic interventions in patients with diabetes mellitus in Saudi Arabia. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5(SUPPL 3): 171-177	Nicht E4
(801)	Zaman Huri, H.; Selamat, N.Vethakkan, S. R.. 2014. Factors Associated with Utilization of Dipeptidyl-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Retrospective Study. International Journal of Endocrinology, 2014 (no pagination)(367564)	Nicht E4
(802)	Zambrowicz, B.; Ding, Z. M.; Ogbaa, I.; Frazier, K.; Banks, P.; Turnage, A.; Freiman, J.; Smith, M.; Ruff, D.; Sands, A.Powell, D.. 2013. Effects of LX4211, a Dual SGLT1/SGLT2 Inhibitor, Plus Sitagliptin on Postprandial Active GLP-1 and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. Clinical Therapeutics, 35(3): 273-285.e7	Nicht E4
(803)	Zang, L.; Liu, Y.; Geng, J.; Luo, Y.; Bian, F.; Lv, X.; Yang, J.; Liu, J.; Peng, Y.; Li, Y.; Sun, Y.; Bosch-Traberg, H.Mu, Y.. 2016. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomized, active comparator clinical trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(8): 803-811	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(804)	Zatti, G.; Consoli, A.; Formoso, G.; Antenucci, D.; Grossi, G.; Pucci, A.; Sesti, G.; Andreozzi, F.; Indrieri, L.; Capobianco, G.; Gatti, A.; Bonadonna, R.; Zavaroni, I.; Dei Cas, A.; Felace, G.; Li Volsi, P.; Buzzetti, R.; Leto, G.; D'Angelo, F.; Morano, S.; Giaccari, A.; Sorice, G.; Orsi, E.; Carlo Bossi, A.; Querci, F.; Duratorre, E.; Malagola, C.; Franzetti, I.; Silvia Morpurgo, P.; Boemi, M.; Petrelli, M.; Aimaretti, G.; Karamouzis, I.; Cavalot, F.; Saglietti, G.; Gruden, G.; Devangelio, E.; Cazzetta, G.; Lamacchia, O.; Cervone, S.; Frittitta, L.; Arena, S.; Di Benedetto, A.; Piro, S.; Giordano, C.; Rizzo, M.; Chianetta, R.; Mannina, C.; Solini, A.; Natali, A.; Anichini, R.; Dotta, F.; Fattor, B.; Avogaro, A.; Fadini, G. P.; Bonora, E.; Cigolini, M.; Simioni, N.; Frison, V.; Poli, M.; Lapolla, A.; Cristiano Chilelli, N.Vinci, C.. 2017. Rationale and design of the DARWIN-T2D (DApagliflozin Real World evIdeNce in Type 2 Diabetes): A multicenter retrospective nationwide Italian study and crowdsourcing opportunity. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 27(12): 1089-1097	Nicht E4
(805)	Zhang, Q.; Rajagopalan, S.; Mavros, P.; Engel, S. S.; Davies, M. J.; Yin, D.Radican, L.. 2010. Differences in baseline characteristics between patients prescribed sitagliptin versus exenatide based on a US electronic medical record database. Advances in Therapy, 27(4): 223-232	Nicht E4
(806)	Zhang, Q.; Rajagopalan, S.; Mavros, P.; Engel, S. S.; Davies, M. J.; Yin, D.Radican, L.. 2010. Baseline characteristic differences between patients prescribed sitagliptin vs. other oral antihyperglycemic agents: Analysis of a US electronic medical record database. Current Medical Research and Opinion, 26(7): 1697-1703	Nicht E4
(807)	Zhang, X.; Brooks, B.; Molyneaux, L.; Landy, E.; Banatwalla, R.; Wu, T.; Wong, J.; Su, B.Yue, D. K.. 2014. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as a third-line oral antihyperglycaemic agent in patients with type 2 diabetes mellitus: The impact of ethnicity. International Journal of Endocrinology, 2014 (no pagination)(354040)	Nicht E4
(808)	Zhao, L.; Sun, T.Wang, L.. 2017. Chitosan oligosaccharide improves the therapeutic efficacy of sitagliptin for the therapy of Chinese elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Therapeutics and Clinical Risk Management, 13: 739-750	Nicht E4
(809)	Zhao, Y.; Yang, L.; Xiang, Y.; Liu, L.; Huang, G.; Long, Z.; Li, X.; Leslie, R. D.; Wang, X.Zhou, Z.. 2014. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Sitagliptin Maintains beta-Cell Function in Patients with Recent-Onset Latent Autoimmune Diabetes in Adults: One Year Prospective Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 99(5): E876-E880	Nicht E4
(810)	Zubioli, A.; Pereira da Silva, M. A. R. C.; Tasca, R. S.; Curi, R.Bazotte, R. B.. 2013. Pharmaceutical consultation as a tool to improve health outcomes for patients with type 2 diabetes. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 49(1): 85-94	Nicht E4
(811)	Zullo, A. R.; Dore, D. D.; Daiello, L.; Baier, R. R.; Gutman, R.; Gifford, D. R.Smith, R. J.. 2016. National Trends in Treatment Initiation for Nursing Home Residents With Diabetes Mellitus, 2008 to 2010. Journal of the American Medical Directors Association, 17(7): 602-608	Nicht E4

Suche nach weiteren Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – nicht randomisierte vergleichende Studien

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1)	Anonymous. 2016. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 contribute to decreased food intake after Roux-en-Y gastric bypass surgery. International Journal of Obesity., 30	Nicht E4
(2)	Anonymous. 2016. GLP-1-Based Therapies Have No Microvascular Effects in Type 2 Diabetes Mellitus: An Acute and 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology., 25	Nicht E4
(3)	Anonymous. 2016. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. Journal of Diabetes, 8(5): 701-711	Nicht E4
(4)	Anonymous. 2016. Feedback suppression of meal-induced glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion mediated through elevations in intact GLP-1 caused by dipeptidyl peptidase-4 inhibition: A randomized, prospective comparison of sitagliptin and vildagliptin treatment. Diabetes, Obesity and Metabolism.,	Nicht E4
(5)	Anonymous. 2016. Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: A multicenter randomized double-blind study. Journal of Diabetes.,	Nicht E4
(6)	Anonymous. 2016. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA cardiology, 1(2): 126-135	Nicht E4
(7)	Anonymous. 2016. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetology and metabolic syndrome, 8(1)	Nicht E4
(8)	Anonymous. 2016. Sitagliptin versus saxagliptin in decompensated type 2 diabetes mellitus patients. Italian journal of medicine, 10(1): 36-41	Nicht E4
(9)	Anonymous. 2017. 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, obesity & metabolism,	DUPLIKAT
(10)	Aaboe, K.; Akram, S.; Deacon, C. F.; Holst, J. J.; Madsbad, S.Krarup, T.. 2015. Restoration of the insulinotropic effect of glucose-dependent insulinotropic polypeptide contributes to the antidiabetic effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(1): 74-81	Nicht E4
(11)	Aaboe, K.; Knop, F. K.; Vilsboll, T.; Deacon, C. F.; Holst, J. J.; Madsbad, S.Krarup, T.. 2010. Twelve weeks treatment with the DPP-4 inhibitor, sitagliptin, prevents degradation of peptide YY and improves glucose and non-glucose induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(4): 323-333	Nicht E4
(12)	Abe, M.; Ito, H.; Togane, M.; Takeuchi, Y.; Mifune, M.; Kato, T.; Kasagawa, S.; Kurokawa, M.; Taniguchi, O.; Ryu, M.Wakao, N.. 2013. Effects of sitagliptin based on the type of initiation in patients with type 2 diabetes mellitus. [Japanese]. Therapeutic Research, 34(6): 771-780	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(13)	Abid, R.Zahid, M.. 2013. To compare the hypoglycaemic effect of sitagliptin/ metformin combination vs glimiperide in type II diabetes patients during Ramadan. Medical Forum Monthly, 24(10): 43-46	Nicht E4
(14)	Ahren, B.; Atkin, S. L.; Charpentier, G.; Warren, M. L.; Wilding, J. P. H.; Birch, S.; Holst, A. G.Leiter, L. A.. 2018. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. Diabetes, Obesity & Metabolism, 15: 15	Nicht E4
(15)	Ahren, B.; Johnson, S. L.; Stewart, M.; Cirkel, D. T.; Yang, F.; Perry, C.Feinglos, M. N.. 2014. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes Care, 37(8): 2141-2148	Nicht E4
(16)	Ahren, B.; Masmiquel, L.; Kumar, H.; Sargin, M.; Karsbol, J. D.; Jacobsen, S. H.Chow, F.. 2017. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 5(5): 341-354	Nicht E2
(17)	Akiyama, Y.; Morita-Ohkubo, T.; Oshitani, N.; Ohno, Y.; Aso, Y.; Inukai, T.; Kakei, M.; Kawakami, M.; Awata, T.; Katayama, S.Matsuda, M.. 2016. Decreased glucagon levels and decreased insulin secretion after sitagliptin versus mitiglinide administration with similar glycemic levels following an oral glucose load: a randomized crossover pharmaceutical mechanistic study. Diabetology International, 7(1): 25-33	Nicht E4
(18)	Al Hussona, A. M.; Abu-Raghif, A. R.Al Ghazi, M. A.. 2017. Effects of metformin alone and in combination with sitagliptin on oxidative stress and proinflammatory markers in patients with diabetes mellitus type-2. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 42(1): 185-190	Nicht E4
(19)	Alba, M.; Ahren, B.; Inzucchi, S. E.; Guan, Y.; Mallick, M.; Xu, L.; O'Neill, E. A.; Williams-Herman, D. E.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(12): 1101-1110	Nicht E4
(20)	Alba, M.; Sheng, D.; Guan, Y.; Williams-Herman, D.; Larson, P.; Sachs, J. R.; Thornberry, N.; Herman, G.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2009. Sitagliptin 100 mg daily effect on DPP-4 inhibition and compound-specific glycemic improvement. Current Medical Research and Opinion, 25(10): 2507-2514	Nicht E4
(21)	Albai, O.; Timar, B.; Diaconu, L.Timar, R.. 2012. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, a new option for the management of type 2 diabetes mellitus. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, 19(4): 343-351	Nicht E4
(22)	Alfredsson, J.; Green, J. B.; Stevens, S. R.; Reed, S. D.; Armstrong, P. W.; Angelyn Bethel, M.; Engel, S. S.; McGuire, D. K.; Van de Werf, F.; Hramiak, I.; White, H. D.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Group, T. S.. 2018. Sex differences in management and outcomes of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: A report from TECOS. Diabetes, Obesity & Metabolism, 19: 19	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(23)	Al-Kattan, Z. M. T.; Al-Youzbaki, W. B.Ahmed, Y. B.. 2017. Evaluation of glycemic control and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus treated by sitagliptin in a triple therapy with other antidiabetic drugs. Pharmacie Globale, 8(3): 62-70	Nicht E4
(24)	Ametov, A. S.Gusenbekova, D. G.. 2014. [Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus]. [Russian]. Terapevticheskii arkhiv, 86(8): 85-89	Nicht E4
(25)	Ametov, A. S.Gusenbekova, D. G.. 2015. The role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in fat metabolism in patients with type 2 diabetes and obesity. [Russian]. Diabetes Mellitus, 18(3): 85-92	Nicht E4
(26)	Amin, N. B.; Aggarwal, N.; Pall, D.; Paragh, G.; Denney, W. S.; Le, V.; Riggs, M.Calle, R. A.. 2015. Two dose-ranging studies with PF-04937319, a systemic partial activator of glucokinase, as add-on therapy to metformin in adults with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(8): 751-759	Nicht E4
(27)	Amin, N. B.; Wang, X.; Jain, S. M.; Lee, D. S.; Nucci, G.Rusnak, J. M.. 2015. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(6): 591-598	Nicht E4
(28)	Andel, M.; Skrha, P.; Kraml, P.; Potockova, J.; Hoffmanova, I.; Silhova, E.; Fontana, J.; Richterova, A.; Gadiredi, M.; Busek, P.; Sromova, L.Sedo, A.. 2016. [Annual monitoring of side effects of administering sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus]. Vnitrni Lekarstvi, 62(6): 455-61	Nicht E4
(29)	Ando, K.; Nishimura, R.; Seo, C.; Tsujino, D.; Sakamoto, M.Utsunomiya, K.. 2014. Comparing postprandial efficacy in type 2 diabetic patients receiving mitiglinide and sitagliptin by using continuous glucose monitoring: A pilot study. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15(17): 2479-2485	Nicht E4
(30)	Arai, K.; Maeda, H.; Shirabe, S.; Yamamoto, R.; Kumakura, A.; Yamauchi, M.; Hirao, T.; Hirao, S.Hirao, K.. 2014. Both glimepiride and high-dose metformin are important for sustained glucose lowering in Japanese type 2 diabetes patients on glimepiride-sitagliptin-metformin therapy: subanalysis of a single-center, open-label, randomized study. Diabetes Technology & Therapeutics, 16(7): 442-6	Nicht E4
(31)	Arai, K.; Maeda, H.; Sirabe, S.; Yamamoto, R.; Yamauchi, M.; Hirao, T.; Hirao, S.Hirao, K.. 2013. Glimepiride strongly enhances the glucose-lowering effect in triple oral antidiabetes therapy with sitagliptin and metformin for Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Technology & Therapeutics, 15(4): 335-41	Nicht E4
(32)	Arao, T.; Okada, Y.; Torimoto, K.; Sugai, K.; Otsuka, T.; Kurozumi, A.Tanaka, Y.. 2017. Comparison Between Effectiveness of 100 mg/day Sitagliptin and a Switch to Mitiglinide Calcium Hydrate/Voglibose from 50 mg/day Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes. Journal of Uoeh, 39(1): 1-9	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(33)	Arase, Y.; Kawamura, Y.; Seko, Y.; Kobayashi, M.; Suzuki, F.; Suzuki, Y.; Akuta, N.; Kobayashi, M.; Sezaki, H.; Saito, S.; Hosaka, T.; Ikeda, K.; Kumada, H.; Ohmoto-Sekine, Y.; Hsieh, S. D.; Amakawa, K.; Ogawa, K.; Matsumoto, N.; Iwao, A.; Tsuji, H.; Hara, S.; Mori, Y.; Okubo, M.; Sone, H.Kobayashi, T.. 2013. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology Research, 43(11): 1163-8	Nicht E4
(34)	Arase, Y.; Suzuki, F.; Kobayashi, M.; Suzuki, Y.; Kawamura, Y.; Matsumoto, N.; Akuta, N.; Imai, N.; Kobayashi, M.; Sezaki, H.; Saito, S.; Hosaka, T.; Ikeda, K.; Kumada, H.; Ohmoto, Y.; Amakawa, K.; Tsuji, H.; Hsieh, S. D.Kobayashi, T.. 2011. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Hepatology Research, 41(6): 524-9	Nicht E4
(35)	Aravind, S. R.; Ismail, S. B.; Balamurugan, R.; Gupta, J. B.; Wadhwa, T.; Loh, S. M.; Suryawanshi, S.; Davies, M. J.; Girman, C. J.; Katzeff, H. L.; Radican, L.; Engel, S. S.Wolthers, T.. 2012. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: A randomized, pragmatic study. Current Medical Research and Opinion, 28(8): 1289-1296	Nicht E4
(36)	Arechavaleta, R.; Seck, T.; Chen, Y.; Krobot, K. J.; O'Neill, E. A.; Duran, L.; Kaufman, K. D.; Williams-Herman, D.Goldstein, B. J.. 2010. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(2): 160-168	Nicht E4
(37)	Arjona Ferreira, J. C.; Corry, D.; Mogensen, C. E.; Sloan, L.; Xu, L.; Golm, G. T.; Gonzalez, E. J.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: A 54-week randomized trial. American Journal of Kidney Diseases, 61(4): 579-587	Nicht E8
(38)	Arjona Ferreira, J. C.; Marre, M.; Barzilai, N.; Guo, H.; Golm, G. T.; Sisk, C. M.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes andmoderate-to-severe chronic renal insufficiency. Diabetes Care, 36(5): 1067-1073	Nicht E4
(39)	Arnetz, L.; Hage, C.; Ekberg, N. R.; Alvarsson, M.; Brismar, K.; Norhammar, A.Mellbin, L.. 2015. Improved glycemic control due to sitagliptin is not related to cortisol or the surrogate marker IGFBP-1 for hepatic insulin sensitivity. Growth Hormone and IGF Research, 25(6): 298-303	Nicht E4
(40)	Arnolds, S.; Dellweg, S.; Clair, J.; Dain, M. P.; Nauck, M. A.; Rave, K.Kapitza, C.. 2010. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: A proof-of-concept study. Diabetes Care, 33(7): 1509-1515	Nicht E4
(41)	Arturi, F.; Succurro, E.; Miceli, S.; Cloro, C.; Ruffo, M.; Maio, R.; Perticone, M.; Sesti, G.Perticone, F.. 2017. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. Endocrine, 57(3): 464-473	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(42)	Asai, S.; Ohta, A.; Kato, H.; Sada, Y.; Nagai, Y.; Kondo, A.; Sasaoka, T.Tanaka, Y.. 2014. Effect of sitagliptin on glycemic control and beta cell function in japanese patients given basal-supported oral therapy for type 2 diabetes. Endocrine Journal, 61(12): 1213-1220	Nicht E4
(43)	Asakawa, M.; Mitsui, H.; Akihisa, M.; Sekine, T.; Niitsu, Y.; Kobayashi, A.; Miyake, A.; Hashimoto, N.; Kawamura, M.Ogawa, Y.. 2015. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of diabetes mellitus complicated by chronic liver injury. Springerplus, 4: 346	Nicht E4
(44)	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 E4
(45)	Aschner, P.; Katzeff, H. L.; Guo, H.; Sunga, S.; Williams-Herman, D.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2010. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(3): 252-261	Nicht E4
(46)	Aschner, P.; Kipnes, M. S.; Lunceford, J. K.; Sanchez, M.; Mickel, C.Williams-Herman, D. E.. 2006. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 29(12): 2632-2637	Nicht E4
(47)	Aso, Y.; Fukushima, M.; Sagara, M.; Jojima, T.; Iijima, T.; Suzuki, K.; Momobayashi, A.; Kasai, K.Inukai, T.. 2015. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, alters the subsets of circulating CD4+ T cells in patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 110(3): 250-256	Nicht E4
(48)	Aso, Y.; Jojima, T.; Iijima, T.; Suzuki, K.; Terasawa, T.; Fukushima, M.; Momobayashi, A.; Hara, K.; Takebayashi, K.; Kasai, K.Inukai, T.. 2015. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, increases the number of circulating CD34⁺CXCR4⁺ cells in patients with type 2 diabetes. Endocrine, 50(3): 659-664	Nicht E4
(49)	Aso, Y.; Ozeki, N.; Terasawa, T.; Naruse, R.; Hara, K.; Suetsugu, M.; Takebayashi, K.; Shibazaki, M.; Haruki, K.; Morita, K.Inukai, T.. 2012. Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. Translational Research, 159(1): 25-31	Nicht E4
(50)	Asti, A.; D'Alessandro, A.; Zito, F. P.; Nardi, S.; Sarnelli, G.; Maresca, G.D'Alessandro, G.. 2016. Sitagliptin versus saxagliptin in decompensated type 2 diabetes mellitus patients. Italian Journal of Medicine, 10(1): 36-41	Nicht E4
(51)	Aulinger, B. A.; Bedorf, A.; Kutscherauer, G.; De Heer, J.; Holst, J. J.; Goke, B.Schirra, J.. 2014. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsulinar axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and glp-1 receptor blockade. Diabetes, 63(3): 1079-1092	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(52)	Ayaori, M.; Iwakami, N.; Uto-Kondo, H.; Sato, H.; Sasaki, M.; Komatsu, T.; Iizuka, M.; Takiguchi, S.; Yakushiji, E.; Nakaya, K.; Yogo, M.; Ogura, M.; Takase, B.; Murakami, T.Ikewaki, K.. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. Journal of the American Heart Association, 2 (1) (no pagination)(e003277)	Nicht E4
(53)	Ba, J.; Han, P.; Yuan, G.; Mo, Z.; Pan, C.; Wu, F.; Xu, L.; Hanson, M. E.; Engel, S. S.Shankar, R. R.. 2017. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. Journal of Diabetes, 9(7): 667-676	Nicht E4
(54)	Bae, J.; Lee, M. J.; Choe, E. Y.; Jung, C. H.; Wang, H. J.; Kim, M. S.; Kim, Y. S.; Park, J. Y.Kang, E. S.. 2016. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hyperglycemia and Blood Cyclosporine Levels in Renal Transplant Patients with Diabetes: A Pilot Study. Endocrinology and Metabolism, 31(1): 161-7	Nicht E4
(55)	Bai, X.; Li, X.; Li, A.; Wu, L.; Wang, F.; Geng, J.; Liu, J.Bai, X.. 2017. Effect of the monotherapy of sitagliptin on glycemic control of patients with type 2 diabetes in different duration. Diabetes & Metabolic Syndrome, 11 Suppl 2: S821-S825	Nicht E4
(56)	Bailey, R. A.; Damaraju, C. V.; Martin, S. C.; Meininger, G. E.; Rupnow, M. F.Blonde, L.. 2014. Attainment of diabetes-related quality measures with canagliflozin versus sitagliptin. American Journal of Managed Care, 20(1 Suppl): s16-24	Nicht E4
(57)	Bailey, R. A.; Vijapurkar, U.; Meininger, G.; Rupnow, M. F.Blonde, L.. 2015. Diabetes-Related Composite Quality End Point Attainment: Canagliflozin Versus Sitagliptin Based on a Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. Clinical Therapeutics, 37(5): 1045-54	Nicht E4
(58)	Bailey, R. A.; Vijapurkar, U.; Meininger, G. E.; Rupnow, M. F.Blonde, L.. 2014. Diabetes-related quality measure attainment: canagliflozin versus sitagliptin based on a pooled analysis of 2 clinical trials. The American journal of managed care, 20(13 Supplement): s296-s305	Nicht E4
(59)	Bailey, T. S.; Takacs, R.; Tinahones, F. J.; Rao, P. V.; Tsoukas, G. M.; Thomsen, A. B.; Kaltoft, M. S.Maislos, M.. 2016. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(12): 1191-1198	Nicht E4
(60)	Bajaj, H. S.; Ye, C.; Jain, E.; Venn, K.; Stein, E.Aronson, R.. 2018. Glycemic Improvement with a Fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with Type 2 diabetes (GIFT study). Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(1): 195-199	Nicht E4
(61)	Baksh, S. N.; McAdams-DeMarco, M.; Segal, J. B.Alexander, G. C.. 2018. Cardiovascular safety signals with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A disproportionality analysis among high-risk patients. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 27(6): 660-667	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(62)	Bando, Y.; Ishikura, K.; Kanehara, H.; Aoki, K.; Hisada, A.; Toya, D.Tanaka, N.. 2013. Determinants of the HbA1c-lowering effect of sitagliptin when added to ongoing insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetology International, 4(4): 251-256	Nicht E4
(63)	Bando, Y.; Kanehara, H.; Aoki, K.; Hisada, A.; Toya, D.Tanaka, N.. 2012. Obesity may attenuate the HbA1c-lowering effect of sitagliptin in Japanese type 2 diabetic patients. Journal of Diabetes Investigation, 3(2): 170-174	Nicht E4
(64)	Baranov, O.; Kahle, M.; Deacon, C. F.; Holst, J. J.Nauck, M. A.. 2016. Feedback suppression of meal-induced glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion mediated through elevations in intact GLP-1 caused by dipeptidyl peptidase-4 inhibition: a randomized, prospective comparison of sitagliptin and vildagliptin treatment. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(11): 1100-1109	Nicht E4
(65)	Barbieri, M.; Rizzo, M. R.; Marfella, R.; Boccardi, V.; Esposito, A.; Pansini, A.Paolisso, G.. 2013. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. Atherosclerosis, 227(2): 349-354	Nicht E4
(66)	Barros, J. I.; Fechine, F. V.; Montenegro Junior, R. M.; Vale, O. C.; Fernandes, V. O.; Souza, M. H.; Cunha, G. H.; Moraes, M. O.; d'Alva, C. B.Moraes, M. E.. 2014. Effect of treatment with sitagliptin on somatosensory-evoked potentials and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia, 58(4): 369-376	Nicht E4
(67)	Barzilai, N.; Guo, H.; Mahoney, E. M.; Caporossi, S.; Golm, G. T.; Langdon, R. B.; Williams-Herman, D.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.; Goldstein, B. J.Steinberg, H.. 2011. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Current Medical Research and Opinion, 27(5): 1049-1058	Nicht E4
(68)	Beljic-Zivkovic, T.; Marjanovic-Petkovic, M.; Vuksanovic, M.; Soldatovic, I.; Kanlic, D.Topalov, D.. 2016. The effect of combination therapy of insulin glargine, metformin, and sitagliptin on insulin secretion, insulin resistance, and metabolic parameters in obese subjects with type 2 diabetes. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 144(9-10): 497-502	Nicht E4
(69)	Benford, M.; Milligan, G.; Pike, J.; Anderson, P.; Piercy, J.Fermer, S.. 2012. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: Real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. Advances in Therapy, 29(1): 26-40	Nicht E4
(70)	Bennett, D.; Dave, S.; Sakaguchi, M.; Chang, C. H.Dolin, P.. 2016. Association between therapy with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and risk of ileus: a cohort study. Diabetology International, 7(4): 375-383	Nicht E4
(71)	Berg, J. K.; Shenouda, S. K.; Heilmann, C. R.; Gray, A. L.Holcombe, J. H.. 2011. Effects of exenatide twice daily versus sitagliptin on 24-h glucose, glucoregulatory and hormonal measures: A randomized, double-blind, crossover study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(11): 982-989	Nicht E4
(72)	Bergenstal, R. M.; Forti, A.; Chiasson, J. L.; Woloschak, M.; Boldrin, M.Balena, R.. 2012. Efficacy and safety of taspoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-Emerge 4 Trial). Diabetes Therapy, 3(1): 1-19	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(73)	Bergenstal, R. M.; Wysham, C.; MacConell, L.; Malloy, J.; Walsh, B.; Yan, P.; Wilhelm, K.; Malone, J.Porter, L. E.. 2010. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): A randomised trial. The Lancet, 376(9739): 431-439	Nicht E4
(74)	Bergman, A. J.; Cote, J.; Yi, B.; Marbury, T.; Swan, S. K.; Smith, W.; Gottesdiener, K.; Wagner, J.Herman, G. A.. 2007. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. Diabetes Care, 30(7): 1862-4	Nicht E4
(75)	Best, J. H.; Rubin, R. R.; Peyrot, M.; Li, Y.; Yan, P.; Malloy, J.Garrison, L. P.. 2011. Weight-related quality of life, health utility, psychological well-being, and satisfaction with exenatide once weekly compared with sitagliptin or pioglitazone after 26 weeks of treatment. Diabetes Care, 34(2): 314-319	Nicht E4
(76)	Bethel, M. A.; Engel, S. S.; Green, J. B.; Huang, Z.; Josse, R. G.; Kaufman, K. D.; Standl, E.; Suryawanshi, S.; Van de Werf, F.; McGuire, D. K.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Group, T. S.. 2017. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Care, 40(4): 494-501	Nicht E4
(77)	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.; 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	Nicht E4
(78)	Blau, J. E.; Tella, S. H.; Taylor, S. I.Rother, K. I.. 2017. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 33 (8) (no pagination)(e2924)	Nicht E5
(79)	Bloomgarden, Z. T.; Tunceli, K.; Liu, J.; Brodovicz, K. G.; Mavros, P.; Engel, S. S.; Radican, L.; Chen, Y.; Rajpathak, S.; Qiu, Y.; Brudi, P.Fonseca, V.. 2017. Adherence, persistence, and treatment discontinuation with sitagliptin compared with sulfonylureas as add-ons to metformin: A retrospective cohort database study. Journal of Diabetes, 9(7): 677-688	Nicht E4
(80)	Boerner, B. P.; Miles, C. D.Shivaswamy, V.. 2014. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. International Journal of Endocrinology, 2014 (no pagination)(617638)	Nicht E4
(81)	Bouchi, R.; Fukuda, T.; Takeuchi, T.; Nakano, Y.; Murakami, M.; Minami, I.; Izumiyama, H.; Hashimoto, K.; Yoshimoto, T.Ogawa, Y.. 2018. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 34 (2) (no pagination)(e2957)	Nicht E4
(82)	Brazg, R.; Xu, L.; Dalla Man, C.; Cobelli, C.; Thomas, K.Stein, P.. 2007. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9(2): 186-193	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(83)	Brenner, C.; Adrion, C.; Grabmaier, U.; Theisen, D.; Von Ziegler, F.; Leber, A.; Becker, A.; Sohn, H. Y.; Hoffmann, E.; Mansmann, U.; Steinbeck, G.; Franz, W. M.Theiss, H. D.. 2016. Sitagliptin plus granulocyte colony-stimulating factor in patients suffering from acute myocardial infarction: A double-blind, randomized placebo-controlled trial of efficacy and safety (SITAGRAMI trial). International Journal of Cardiology, 205: 23-30	Nicht E4
(84)	Brodovicz, K. G.; Chen, Y.; Liu, Z.; Ritchey, M. E.; Liao, J.Engel, S. S.. 2015. Characterization of Sitagliptin Use in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease by Cross-Sectional Analysis of a Medical Insurance Claims Database. Diabetes Therapy, 6(4): 627-634	Nicht E4
(85)	Brodovicz, K. G.; Kou, T. D.; Alexander, C. M.; O'Neill, E. A.; Senderak, M.; Engel, S. S.Girman, C. J.. 2013. Recent trends in the characteristics of patients prescribed sitagliptin and other oral antihyperglycaemic agents in a large U.S. claims database. International Journal of Clinical Practice, 67(5): 449-454	Nicht E4
(86)	Bron, M.; Ayyagari, R.; Sharma, H.; Chen, K.; Bozas, A.Wu, E.. 2014. Management of patients using combination therapy with pioglitazone and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: An analysis of initial versus sequential combination therapy. Postgraduate Medicine, 126(3): 47-55	Nicht E4
(87)	Brown, A. L.; Sainsbury, C. R.; Fenelon, C.; Mullen, A. B.Jones, G. C.. 2014. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in routine clinical practice: Experiences from a Scottish teaching hospital. British Journal of Diabetes and Vascular Disease, 14(4): 134-137	Nicht E4
(88)	Buiu, C.; Avram, S.; Duda-Seiman, D.; Milac, A. L.; Duda-Seiman, C.; Pacureanu, L.Borcan, F.. 2014. More effective DPP4 inhibitors as antidiabetics based on sitagliptin applied QSAR and clinical methods. Current Computer-Aided Drug Design, 10(3): 237-249	Nicht E4
(89)	Buonaiuto, G.; De Mori, V.; Braus, A.; Balini, A.; Berzi, D.; Carpinteri, R.; Forloni, F.; Meregalli, G.; Ronco, G. L.Bossi, A. C.. 2016. PERS&O (PERsistent sitagliptin treatment & outcomes): Observational retrospective study on cardiovascular risk evolution in patients with type 2 diabetes on persistent sitagliptin treatment. BMJ Open Diabetes Research and Care, 4 (1) (no pagination)(e000216)	Nicht E4
(90)	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.Group, T. S.. 2017. Pancreatic Safety of Sitagliptin in the TECOS Study. Diabetes Care, 40(2): 164-170	Nicht E4
(91)	Busek, P.; Vanickova, Z.; Hrabal, P.; Brabec, M.; Fric, P.; Zavoral, M.; Skrha, J.; Kmochova, K.; Laclav, M.; Bunganic, B.; Augustyns, K.; Van Der Veken, P.Sedo, A.. 2016. Increased tissue and circulating levels of dipeptidyl peptidase-IV enzymatic activity in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatology, 16(5): 829-838	Nicht E4
(92)	Butaeva, S. G.; Ametov, A. S.; Bugrov, A. V.Dolgov, V. V.. 2017. [Glycemic variability and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus during combined glucose-lowering therapy]. Terapevticheskii Arkhiv, 89(10): 36-39	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(93)	Butaeva, S. G.; Ametov, A. S.; Bugrov, A. V.Dolgov, V. V.. 2017. Glycemic variability and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus during combined glucose-lowering therapy. [Russian]. Terapevticheskii arkhiv, 89(10): 36-39	Nicht E4
(94)	Cai, B.; Katz, L.; Alexander, C. M.; Williams-Herman, D.Girman, C. J.. 2010. Characteristics of patients prescribed sitagliptin and other oral antihyperglycaemic agents in a large US claims database. International Journal of Clinical Practice, 64(12): 1601-1608	Nicht E4
(95)	Cai, J.; Delahanty, L. M.; Akapame, S.; Slee, A.Traina, S.. 2018. Impact of Canagliflozin Treatment on Health-Related Quality of Life among People with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes from Randomized Controlled Trials. The Patient: Patient Centered Outcomes Research, 08: 08	Nicht E4
(96)	Cai, J.; Divino, V.Burudpakdee, C.. 2017. Adherence and persistence in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiating canagliflozin, dapagliflozin, dpp-4s, or glp-1s in the United States. Current Medical Research and Opinion, 33(7): 1317-1328	Nicht E4
(97)	Cai, J.; Wang, Y.; Baser, O.; Xie, L.Chow, W.. 2016. Comparative persistence and adherence with newer anti-hyperglycemic agents to treat patients with type 2 diabetes in the United States. Journal of Medical Economics, 19(12): 1175-1186	Nicht E4
(98)	Cao, X. H.Zhang, X. X.. 2015. Acarbose in combination with sitagliptin phosphate for treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Curative efficacy and effect on intestinal microflora. [Chinese]. World Chinese Journal of Digestology, 23(15): 2507-2511	Nicht E4
(99)	Cao, Y.; Gao, F.; Zhang, Q.; Xu, L.; Wan, Q.; Li, W.; Li, J.; Wang, L.Xue, Y.. 2017. Efficacy and safety of coadministration of sitagliptin with insulin glargine in type 2 diabetes. Journal of Diabetes, 9(5): 502-509	Nicht E4
(100)	Carls, G. S.; Tan, R.; Zhu, J. Y.; Tuttle, E.; Yee, J.; Edelman, S. V.Polonsky, W. H.. 2017. Real-world weight change among patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and sulfonylureas for type 2 diabetes and the influence of medication adherence. Obesity Science and Practice, 3(3): 342-351	Nicht E4
(101)	Chan, J. C.; Aschner, P.; Owens, D. R.; Picard, S.; Vincent, M.; Dain, M. P.; Pilorget, V.; Loizeau, V.; Echtay, A.Fonseca, V.. 2015. Triple combination of insulin glargine, sitagliptin and metformin in type 2 diabetes: the EASIE post-hoc analysis and extension trial. Journal of Diabetes & its Complications, 29(1): 134-41	Nicht E4
(102)	Chan, J. C.; Scott, R.; Arjona Ferreira, J. C.; Sheng, D.; Gonzalez, E.; Davies, M. J.; Stein, P. P.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.Williams-Herman, D.. 2008. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. Diabetes, Obesity & Metabolism, 10(7): 545-55	Nicht E8
(103)	Chang, C. H.; Chang, Y. C.; Lin, J. W.; Caffrey, J. L.; Wu, L. C.; Lai, M. S.Chuang, L. M.. 2016. No increased risk of hospitalization for heart failure for patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Taiwan. International Journal of Cardiology, 220: 14-20	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(104)	Chang, C. H.; Lin, J. W.; Chen, S. T.; Lai, M. S.; Chuang, L. M.Chang, Y. C.. 2016. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use is not associated with acute pancreatitis in high-risk type 2 diabetic patients a nationwide cohort study. Medicine (United States), 95(7): e2603	Nicht E4
(105)	Chang, C. Y.; Yeh, Y. H.; Chan, Y. H.; Liu, J. R.; Chang, S. H.; Lee, H. F.; Wu, L. S.; Yen, K. C.; Kuo, C. T.See, L. C.. 2017. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study in Taiwan. Cardiovascular Diabetology, 16 (1) (no pagination)(159)	Nicht E4
(106)	Chang, H. Y.; Hsieh, C. F.; Singh, S.; Tang, W.; Chiang, Y. T.Huang, W. F.. 2015. Anti-diabetic therapies and the risk of acute pancreatitis: A nationwide retrospective cohort study from Taiwan. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 24(6): 567-575	Nicht E4
(107)	Chao, C. T.; Wang, J.; Wu, H. Y.; Chien, K. L.Hung, K. Y.. 2017. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor use is associated with a lower risk of incident acute kidney injury in patients with diabetes. Oncotarget, 8(32): 53028-53040	Nicht E4
(108)	Charbonnel, B.; Karasik, A.; Liu, J.; Wu, M.Meininger, G.. 2006. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care, 29(12): 2638-2643	Nicht E4
(109)	Charbonnel, B.; Steinberg, H.; Eymard, E.; Xu, L.; Thakkar, P.; Prabhu, V.; Davies, M. J.Engel, S. S.. 2013. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: A randomised clinical trial. Diabetologia, 56(7): 1503-1511	Nicht E4
(110)	Chawla, S.; Kaushik, N.; Singh, N. P.; Ghosh, R. K.Saxena, A.. 2013. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 4(1): 27-32	Nicht E4
(111)	Chen, D. Y.; Wang, S. H.; Mao, C. T.; Tsai, M. L.; Lin, Y. S.; Chou, C. C.; Wen, M. S.; Wang, C. C.; Hsieh, I. C.; Hung, K. C.Chen, T. H.. 2015. Sitagliptin and cardiovascular outcomes in diabetic patients with chronic kidney disease and acute myocardial infarction: A nationwide cohort study. International Journal of Cardiology, 181: 200-206	Nicht E4
(112)	Chen, D. Y.; Wang, S. H.; Mao, C. T.; Tsai, M. L.; Lin, Y. S.; Su, F. C.; Chou, C. C.; Wen, M. S.; Wang, C. C.; Hsieh, I. C.; Hung, K. C.; Cherng, W. J.Chen, T. H.. 2015. Sitagliptin after ischemic stroke in type 2 diabetic patients: A nationwide cohort study. Medicine (United States), 94 (28) (no pagination)(e1128)	Nicht E4
(113)	Chen, J. F.; Chang, C. M.; Kuo, M. C.; Tung, S. C.; Tsao, C. F.Tsai, C. J.. 2016. Impact of baseline body mass index status on glucose lowering and weight change during sitagliptin treatment for type 2 diabetics. Diabetes Research and Clinical Practice, 120: 8-14	Nicht E4
(114)	Chen, L.; Chubak, J.; Boudreau, D. M.; Barlow, W. E.; Weiss, N. S.Li, C. I.. 2017. Diabetes treatments and risks of adverse breast cancer outcomes among early-stage breast cancer patients: A SEER-medicare analysis. Cancer Research, 77(21): 6033-6041	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(115)	Chen, S. Y.; Lee, Y. C.; Alas, V.; Greene, M.Brixner, D.. 2013. Outcomes associated with concordance of oral antidiabetic drug treatments to prescribing information in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Journal of Medical Economics, 16(5): 586-595	Nicht E4
(116)	Chen, T. Y.Hsieh, C. J.. 2014. Real-world effectiveness of sitagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Postgraduate Medicine, 126(3): 205-215	Nicht E4
(117)	Chen, Y. W.; Wang, J. S.; Sheu, W. H.; Lin, S. Y.; Lee, I. T.; Song, Y. M.; Fu, C. P.Lee, C. L.. 2017. Hemoglobin glycation index as a useful predictor of therapeutic responses to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. PLoS ONE [Electronic Resource], 12(2): e0171753	Nicht E4
(118)	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 E4
(119)	Choe, E. Y.; Cho, Y.; Choi, Y.; Yun, Y.; Wang, H. J.; Kwon, O.; Lee, B. W.; Ahn, C. W.; Cha, B. S.; Lee, H. C.Kang, E. S.. 2014. The effect of DPP-4 inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. Diabetes and Metabolism Journal, 38(3): 211-219	Nicht E4
(120)	Chou, H. C.; Chen, W. W.Hsiao, F. Y.. 2014. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A population-based nested case-control study. Drug Safety, 37(7): 521-528	Nicht E4
(121)	Chung, H. S.; Lee, M. K.. 2011. Efficacy of sitagliptin when added to ongoing therapy in korean subjects with type 2 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolism Journal, 35(4): 411-7	Nicht E4
(122)	Chung, H. S.; Suh, S.; Kim, M. Y.; Kim, S. K.; Kim, H. K.; Lee, J. I.; Hur, K. Y.; Kim, J. H.; Min, Y. K.; Lee, M. S.; Kim, K. W.; Kim, S. W.; Chung, J. H.Lee, M. K.. 2014. Predictive factors of durability to sitagliptin: Slower reduction of glycated hemoglobin, older age and higher baseline glycated hemoglobin. Journal of Diabetes Investigation, 5(1): 51-59	Nicht E4
(123)	Chwieduk, C. M.. 2011. Sitagliptinmetformin fixed-dose combination: In patients with type 2 diabetes mellitus. Drugs, 71(3): 349-361	Nicht E7
(124)	Clemens, K. K.; Liu, K.; Shariff, S.; Schernthaner, G.; Tangri, N.Garg, A. X.. 2016. Secular trends in antihyperglycaemic medication prescriptions in older adults with diabetes and chronic kidney disease: 2004-2013. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(6): 607-614	Nicht E4
(125)	Clemens, K. K.; McArthur, E.; Fleet, J. L.; Hramiak, I.Garg, A. X.. 2015. The risk of pancreatitis with sitagliptin therapy in older adults: a population-based cohort study. CMAJ open, 3(2): E172-81	Nicht E4
(126)	Cobretti, M. R.; Bowman, B.; Grabarczyk, T.Potter, E.. 2018. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Heart Failure Exacerbation in the Veteran Population: An Observational Study. Pharmacotherapy, 38(3): 334-340	Nicht E4
(127)	Conget, I.; Mauricio, D.; Ortega, R.Detournay, B.. 2016. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus newly treated with GLP-1 receptor agonists (CHADIG Study): A cross-sectional multicentre study in Spain. BMJ Open, 6 (7) (no pagination)(e010197)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(128)	Cooper, L. B.; Mi, X.; Mentz, R. J.; Green, J. B.; Anstrom, K. J.; Hernandez, A. F.Curtis, L. H.. 2017. Management of newly treated diabetes in Medicare beneficiaries with and without heart failure. Clinical Cardiology, 40(1): 38-45	Nicht E4
(129)	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 E4
(130)	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.Group, T. S.. 2016. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. Diabetes Care, 39(12): 2304-2310	DUPLIKAT
(131)	Cuevas-Ramos, D.; Almeda-Valdes, P.; Meza-Arana, C. E.; Brito-Cordova, G.; Ruiz-Gomez, D. G.; Razo, C.Gomez-Perez, F. J.. 2017. Sitaglitpin phosphate treatment in patients with reactive hypoglycemia secondary to dysinsulinism. Controlled, randomized, double-blind study. Gaceta Medica de Mexico, 153(Supl. 2): S51-S59	Nicht E4
(132)	Cui, J.; Philo, L.; Nguyen, P.; Hofflich, H.; Hernandez, C.; Bettencourt, R.; Richards, L.; Salotti, J.; Bhatt, A.; Hooker, J.; Haufe, W.; Hooker, C.; Brenner, D. A.; Sirlin, C. B.Loomba, R.. 2016. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. Journal of Hepatology, 65(2): 369-376	Nicht E4
(133)	da Silva, G. M.; Nogueira, K. C.; Fukui, R. T.; Correia, M. R.; Dos Santos, R. F.da Silva, M. E.. 2016. Short and Long Term Effects of a DPP-4 Inhibitor Versus Bedtime NPH Insulin as ADD-ON Therapy in Patients with Type 2 Diabetes. Current Pharmaceutical Design, 22(44): 6716-6721	Nicht E4
(134)	Dagogo-Jack, S.; Liu, J.; Eldor, R.; Amorin, G.; Johnson, J.; Hille, D.; Liao, Y.; Huyck, S.; Golm, G.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2017. 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, Obesity and Metabolism.,	Nicht E4
(135)	Dagogo-Jack, S.; Liu, J.; Eldor, R.; Amorin, G.; Johnson, J.; Hille, D.; Liao, Y.; Huyck, S.; Golm, G.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2018. 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, Obesity and Metabolism, 20(3): 530-540	Nicht E4
(136)	Dallumal, R. M.; Chua, S. S.; Wu, D. B. C.Vethakkan, S. R.. 2015. Sitagliptin: Is it effective in routine clinical practice?. International Journal of Endocrinology, 2015 (no pagination)(950571)	Nicht E4
(137)	Davidson, J. A.; Jones-Leone, A.; Wilson, T. H.; Nino, A.; Forero-Schwanhaeuser, S.Reinhardt, R. R.. 2017. Albiglutide efficacy and safety in the Latino/Hispanic subpopulation for the integrated phase III program. Postgraduate Medicine, 129(8): 849-857	Nicht E7

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(138)	Davies, M.; Pratley, R.; Hammer, M.; Thomsen, A. B.Cuddihy, R.. 2011. Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. Diabetic Medicine, 28(3): 333-337	Nicht E4
(139)	Davies, M. J.; Merton, K. W.; Vijapurkar, U.; Balis, D. A.Desai, M.. 2017. Canagliflozin improves risk factors of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 10: 47-55	Nicht E4
(140)	Davis, T. M. E.; Mulder, H.; Lokhnygina, Y.; Aschner, P.; Chuang, L. M.; Raffo Grado, C. A.; Standl, E.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2018. Effect of race on the glycaemic response to sitagliptin: Insights from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes, Obesity and Metabolism.,	Nicht E4
(141)	De Block, C. E. M.Van Gaal, L. F.. 2012. Efficacy and safety of exenatide once weekly: An overview of the DURATION trials. Expert Review of Endocrinology and Metabolism, 7(6): 611-623	Nicht E4
(142)	De Souto Barreto, P.; Sanz, C.; Vellas, B.; Lapeyre-Mestre, M.Rolland, Y.. 2014. Drug treatment for diabetes in nursing home residents. Diabetic Medicine, 31(5): 570-576	Nicht E4
(143)	DeFronzo, R. A.; Okerson, T.; Viswanathan, P.; Guan, X.; Holcombe, J. H.MacConell, L.. 2008. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: A randomized, cross-over study. Current Medical Research and Opinion, 24(10): 2943-2952	Nicht E4
(144)	Degli Esposti, L.; Saragoni, S.; Buda, S.Degli Esposti, E.. 2014. Clinical outcomes and health care costs combining metformin with sitagliptin or sulphonylureas or thiazolidinediones in uncontrolled type 2 diabetes patients. Clinicoeconomics & Outcomes Research, 6: 463-72	Nicht E4
(145)	Delfino, M.; Motola, D.; Benini, A.; Franze, G. P.; Barotto, M.; Campi, A.Monda, V. M.. 2014. Incretin-mimetics associated pancreatitis: Evidence from the spontaneous adverse drug reactions reporting in Italy. Expert Opinion on Drug Safety, 13(2): 151-156	Nicht E4
(146)	Demir, S.; Temizkan, S.Sargin, M.. 2016. C-Peptide Levels Predict the Effectiveness of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Therapy. Journal of Diabetes Research, 2016: 4509603	Nicht E4
(147)	Deng, X. L.; Ma, R.; Zhu, H. X.Zhu, J.. 2016. A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease. European journal of gastroenterology & hepatology, (pagination)	Nicht E4
(148)	Denney, W. S.; Denham, D. S.; Riggs, M. R.Amin, N. B.. 2016. Glycemic Effect and Safety of a Systemic, Partial Glucokinase Activator, PF-04937319, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin-A Randomized, Crossover, Active-Controlled Study. Clinical Pharmacology in Drug Development, 5(6): 517-527	Nicht E4
(149)	Derosa, G.; Carbone, A.; D'Angelo, A.; Querci, F.; Fogari, E.; Cicero, A. F.Maffioli, P.. 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and beta-cell function. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 13(17): 2433-2442	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(150)	Derosa, G.; Carbone, A.; D'Angelo, A.; Querci, F.; Fogari, E.; Cicero, A. F.Maffioli, P.. 2013. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. Internal Medicine, 52(19): 2179-87	Nicht E4
(151)	Derosa, G.; Carbone, A.; Franzetti, I.; Querci, F.; Fogari, E.; Bianchi, L.; Bonaventura, A.; Romano, D.; Cicero, A. F.Maffioli, P.. 2012. Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients. Diabetes Research & Clinical Practice, 98(1): 51-60	Nicht E4
(152)	Derosa, G.; Cicero, A. F.; Franzetti, I. G.; Querci, F.; Carbone, A.; Piccinni, M. N.; D'Angelo, A.; Fogari, E.Maffioli, P.. 2013. A randomized, double-blind, comparative therapy evaluating sitagliptin versus glibenclamide in type 2 diabetes patients already treated with pioglitazone and metformin: a 3-year study. Diabetes Technology & Therapeutics, 15(3): 214-22	Nicht E4
(153)	Derosa, G.; Cicero, A. F.; Franzetti, I. G.; Querci, F.; Carbone, A.; Piccinni, M. N.; D'Angelo, A.; Fogari, E.Maffioli, P.. 2013. A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and beta-cell function: the triple oral therapy. Diabetic Medicine, 30(7): 846-54	Nicht E4
(154)	Derosa, G.; D'Angelo, A.Maffioli, P.. 2015. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. Pharmacological Research, 100: 127-134	Nicht E4
(155)	Derosa, G.; Maffioli, P.; Salvadeo, S. A.; Ferrari, I.; Ragonesi, P. D.; Querci, F.; Franzetti, I. G.; Gadaleta, G.; Ciccarelli, L.; Piccinni, M. N.; D'Angelo, A.Cicero, A. F.. 2010. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. Metabolism: Clinical & Experimental, 59(6): 887-95	Nicht E4
(156)	Derosa, G.; Ragonesi, P. D.; Fogari, E.; Cicero, A. F.; 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	Nicht E4
(157)	Devarajan, T.; Venkataraman, S.; Kandasamy, N.; Oomman, A.; Boorugu, H.; Karuppiah, S. K. P.Balat, D.. 2017. Comparative evaluation of safety and efficacy of glimepiride and sitagliptin in combination with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: Indian multicentric randomized trial-START Study. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 21(5): 745-750	Nicht E4
(158)	Dhesi, B.; Chauhan, H.Basu, A.. 2013. Audit of clinical practice in the use of incretin mimetic agents for the management of patients with type 2 diabetes. Practical Diabetes, 30(4): 159-162	Nicht E4
(159)	Dobs, A. S.; Goldstein, B. J.; Aschner, P.; Horton, E. S.; Umpierrez, G. E.; Duran, L.; Hill, J. S.; Chen, Y.; Golm, G. T.; Langdon, R. B.; Williams-Herman, D. E.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.Ferreira, J. C.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. Journal Of Diabetes, 5(1): 68-79	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(160)	Doggrell, S. A.. 2015. Comparator clinical trials of surrogate endpoints with albiglutide are in HARMONY. Expert Review of Endocrinology and Metabolism, 10(3): 273-276	Nicht E4
(161)	Dore, D. D.; Seeger, J. D.Arnold Chan, K.. 2009. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. Current Medical Research & Opinion, 25(4): 1019-27	Nicht E4
(162)	Dungan, K. M.; Raz, I.; Skrivanek, Z.; Sealls, W.Fahrbach, J. L.. 2016. Achieving the composite endpoint of glycated haemoglobin <7.0%, no weight gain and no hypoglycaemia in the once-weekly dulaglutide AWARD programme. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(1): 49-55	Nicht E4
(163)	Duvnjak, L.Blaslov, K.. 2016. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetology and Metabolic Syndrome, 8 (1) (no pagination)(144)	Nicht E4
(164)	Ehrhardt, N. M.; Chellappa, M.; Walker, M. S.; Fonda, S. J.Vigersky, R. A.. 2011. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Science and Technology, 5(3): 668-675	Nicht E4
(165)	Elashoff, M.; Matveyenko, A. V.; Gier, B.; Elashoff, R.Butler, P. C.. 2011. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with Glucagon-like peptide-1based therapies. Gastroenterology, 141(1): 150-156	Nicht E4
(166)	Enders, D.; Kollhorst, B.; Engel, S.; Linder, R.; Verheyen, F.Pigeot, I.. 2016. Comparative risk for cardiovascular diseases of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs. sulfonylureas in combination with metformin: Results of a two-phase study. Journal of Diabetes and its Complications, 30(7): 1339-1346	Nicht E4
(167)	Engel, S.; Seck, T. L.; Golm, G. T.; Meehan, A. G.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Assessment of AACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin. Endocrine Practice, 19(5): 751-757	Nicht E4
(168)	Engel, S. S.; Seck, T. L.; Golm, G. T.; Meehan, A. G.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Assessment of AACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin. Endocrine Practice, 19(5): 751-7	DUPLIKAT
(169)	Engel, S. S.; Golm, G. T.; Shapiro, D.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis. Cardiovascular Diabetology, 12 (1) (no pagination)(3)	Nicht E4
(170)	Engel, S. S.; Round, E.; Golm, G. T.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2013. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: Pooled analysis of 25 clinical studies. Diabetes Therapy, 4(1): 119-145	Nicht E8
(171)	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, 19(11): 1587-1593	Nicht E8

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(172)	Eriksson, J. W.; Bodegard, J.; Nathanson, D.; Thuresson, M.; Nystrom, T.Norhammar, A.. 2016. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. Diabetes Research and Clinical Practice, 117: 39-47	Nicht E4
(173)	Esaki, H.; Tachi, T.; Goto, C.; Sugita, I.; Kanematsu, Y.; Yoshida, A.; Saito, K.; Noguchi, Y.; Ohno, Y.; Aoyama, S.; Yasuda, M.; Mizui, T.; Yamamura, M.Teramachi, H.. 2017. Renoprotective effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. Frontiers in Pharmacology, 8 (NOV) (no pagination)(835)	Nicht E4
(174)	Eurich, D. T.; Simpson, S.; Senthilselvan, A.; Asche, C. V.; Sandhu-Minhas, J. K.McAlister, F. A.. 2013. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: Retrospective population based cohort study. BMJ (Online), 346 (7908) (no pagination)(f2267)	Nicht E4
(175)	Eurich, D. T.; Weir, D. L.; Simpson, S. H.; Senthilselvan, A.McAlister, F. A.. 2016. Risk of new-onset heart failure in patients using sitagliptin: A population-based cohort study. Diabetic Medicine, 33(5): 621-630	Nicht E4
(176)	Evans, J. M. M.; Mackison, D.; Swanson, V.; Donnan, P. T.; Emslie-Smith, A.Lawton, J.. 2013. Self-monitoring among non-insulin treated patients with type 2 diabetes mellitus: Patients' behavioural responses to readings and associations with glycaemic control. Diabetes Research and Clinical Practice, 100(2): 235-242	Nicht E4
(177)	Evans, M.; McEwan, P.; O'Shea, R.George, L.. 2013. A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice. Diabetes Therapy, 4(1): 27-40	Nicht E4
(178)	Faber-Heinemann, G.. 2012. Comparison between clinical efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogs in type 2 diabetics. [German]. Diabetes, Stoffwechsel und Herz, 21(6): 357-368	Nicht E4
(179)	Fadini, G. P.; Boscaro, E.; Albiero, M.; Menegazzo, L.; Frison, V.; De Kreutzenberg, S.; Agostini, C.; Tiengo, A.Avogaro, A.. 2010. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: Possible role of stromal-derived factor-1alpha. Diabetes Care, 33(7): 1607-1609	Nicht E4
(180)	Fadini, G. P.; Saragoni, S.; Russo, P.; Degli Esposti, L.; Vigili de Kreutzenberg, S.; Melazzini, M.Avogaro, A.. 2017. Intraclass differences in the risk of hospitalization for heart failure among patients with type 2 diabetes initiating a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor or a sulphonylurea: Results from the OsMed Health-DB registry. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(10): 1416-1424	Nicht E4
(181)	Faillie, J. L.; Azoulay, L.; Patenaude, V.; Hillaire-Buys, D.Suissa, S.. 2014. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: Cohort study. BMJ (Online), 348 (no pagination)(g2780)	Nicht E4
(182)	Faillie, J. L.; Babai, S.; Crepin, S.; Bres, V.; Laroche, M. L.; Le Louet, H.; Petit, P.; Montastruc, J. L.Hillaire-Buys, D.. 2014. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: A case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. Acta Diabetologica, 51(3): 491-497	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(183)	Faillie, J. L.; Yu, O. H.; Yin, H.; Hillaire-Buys, D.; Barkun, A.Azoulay, L.. 2016. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA Internal Medicine, 176(10): 1474-1481	Nicht E4
(184)	Farr, A. M.; Sheehan, J. J.; Curkendall, S. M.; Smith, D. M.; Johnston, S. S.Kalsekar, I.. 2014. Retrospective Analysis of Long-Term Adherence to and Persistence with DPP-4 Inhibitors in US Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. Advances in Therapy, 31(12): 1287-1305	Nicht E4
(185)	Ferrannini, E.; Berk, A.; Hantel, S.; Pinnetti, S.; Hach, T.; Woerle, H. J.Broedl, U. C.. 2013. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: An active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 36(12): 4015-4021	Nicht E4
(186)	Flood, E. M.; Bell, K. F.; de la Cruz, M. C.Ginchereau-Sowell, F. M.. 2017. Patient preferences for diabetes treatment attributes and drug classes. Current Medical Research and Opinion, 33(2): 261-268	Nicht E4
(187)	Fonseca, V.; Staels, B.; Morgan, I. J. D.; Shentu, Y.; Golm, G. T.; Johnson-Levonas, A. O.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.Steinberg, H.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes and its Complications, 27(2): 177-183	Nicht E4
(188)	Forst, T.; Guthrie, R.; Goldenberg, R.; Yee, J.; Vijapurkar, U.; Meininger, G.Stein, P.. 2014. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(5): 467-477	Nicht E4
(189)	Fouqueray, P.; Pirags, V.; Diamant, M.; Schernthaner, G.; Lebovitz, H. E.; Inzucchi, S. E.Bailey, C. J.. 2014. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sitagliptin monotherapy. Diabetes Care, 37(7): 1924-1930	Nicht E4
(190)	Fu, A. Z.; Johnston, S. S.; Ghannam, A.; Tsai, K.; Cappell, K.; Fowler, R.; Riehle, E.; Cole, A. L.; Kalsekar, I.Sheehan, J.. 2016. Association between hospitalization for heart failure and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: An observational study. Diabetes Care, 39(5): 726-734	Nicht E4
(191)	Fujibayashi, K.; Hayashi, M.; Yokokawa, H.Naito, T.. 2016. Changes in antidiabetic prescription patterns and indicators of diabetic control among 200,000 patients over 13 years at a single institution in Japan. Diabetology and Metabolic Syndrome, 8(1): 1-9	Nicht E4
(192)	Fujisawa, K.; Yasuda, T.; Kaneto, H.; Katakami, N.; Tsuji, M.; Kubo, F.; Sasaki, S.; Miyashita, K.; Naka, T.; Kasami, R.; Kuroda, A.; Matsuhisa, M.Shimomura, I.. 2014. Short- and long-term effect of sitagliptin after near normalization of glycemic control with insulin in poorly controlled Japanese type 2 diabetic patients. Journal of Diabetes Investigation, 5(5): 548-553	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(193)	Fujishiro, M.; Kushiyama, A.; Yamazaki, H.; Kaneko, S.; Koketsu, Y.; Yamamotoya, T.; Kikuchi, T.; Sakoda, H.; Suzuki, R.Kadowaki, T.. 2017. Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. World Journal of Gastroenterology, 23(36): 6694-6704	Nicht E4
(194)	Fujita, H.; Taniai, H.; Murayama, H.; Ohshiro, H.; Hayashi, H.; Sato, S.; Kikuchi, N.; Komatsu, T.; Komatsu, K.; Komatsu, K.; Narita, T.Yamada, Y.. 2014. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1alpha in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. Endocrine Journal, 61(2): 159-66	Nicht E4
(195)	Fujiwara, T.; Yoshida, M.; Nakamura, T.; Sakakura, K.; Wada, H.; Arao, K.; Katayama, T.; Funayama, H.; Sugawara, Y.; Mitsuhashi, T.; Kakei, M.; Momomura, S. I.Ako, J.. 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are associated with improved left ventricular diastolic function after acute myocardial infarction in diabetic patients. Heart and Vessels, 30(5): 696-701	Nicht E4
(196)	Fukuhara, T.; Hyogo, H.; Ochi, H.; Fujino, H.; Kan, H.; Naeshiro, N.; Honda, Y.; Miyaki, D.; Kawaoka, T.; Tsuge, M.; Hiramatsu, A.; Imamura, M.; Kawakami, Y.; Aikata, H.Chayama, K.. 2014. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. Hepato-gastroenterology, 61(130): 323-328	Nicht E4
(197)	Fukui, K.; Kawahito, H.; Wakana, N.; Kikai, M.; Terada, K.; Yamamoto, K.; Irie, D.; Kato, T.; Miyagawa, S.Yamada, H.. 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves pancreatic beta-cell function in hypertensive diabetic patients treated with angiotensin receptor blockers. JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 16(4): 1001-1009	Nicht E4
(198)	Furuhashi, M.; Hiramitsu, S.; Mita, T.; Fuseya, T.; Ishimura, S.; Omori, A.; Matsumoto, M.; Watanabe, Y.; Hoshina, K.; Tanaka, M.; Moniwa, N.; Yoshida, H.; Ishii, J.Miura, T.. 2015. Reduction of serum FABP4 level by sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Lipid Research, 56(12): 2372-2380	Nicht E4
(199)	Furumoto, T.; Oba, K.; Tsutsui, H.; Takano, Y.; Koyanagawa, N.; Miyoshi, A.; Yamamoto, K.; Yamamoto, C.; Tajima, N.; Kameda, H.; Nakagaki, O.; Nagai, S.; Kondo, T.; Miyoshi, H.; Atsumi, T.; Takashina, C.; Watanabe, T.; Ohira, H.; Cho, K. Y.; Nomoto, H.; Endo, M.; Kamoshima, H.; Inoue, A.; Ono, Y.; Hagiwara, S.; Misawa, K.; Tsuchida, K.; Manda, N.; Kurihara, Y.; Aoki, S.Perfield, J. W.. 2016. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo athero-incretin study 1 (SAIS1). PLoS ONE, 11 (10) (no pagination)(e0164255)	Nicht E4
(200)	Gabor, S.Tamas, F.. 2016. One year persistence of metformin monotherapy versus metformin/sitagliptin fixed dose combination. [Hungarian]. Orvosi Hetilap, 157(16): 618-622	Nicht E4
(201)	Gadde, K. M.; Vetter, M. L.; Iqbal, N.; Hardy, E.Ohman, P.. 2017. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: The DURATION-NEO-2 randomized clinical study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(7): 979-988	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(202)	Gadzhanova, S.; Pratt, N.Roughead, E.. 2017. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. Diabetes Research and Clinical Practice, 130: 180-185	Nicht E4
(203)	Gantz, I.; Okamoto, T.; Ito, Y.; Okuyama, K.; O'Neill, E. A.; Kaufman, K. D.; Engel, S. S.Lai, E.. 2017. A randomized, placebo- and sitagliptin-controlled trial of the safety and efficacy of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(11): 1602-1609	Nicht E4
(204)	Gany, S. N.; al Harchan, N. N.; Al-Dhalimi, M. A.Hadi, N. R.. 2016. Effect of sitagliptin on lipid profiles and their correlation with pasi score in patients with plaque psoriasis. Pharmacologyonline, 3: 36-43	Nicht E4
(205)	Garcia Diaz, E.; Guagnozzi, D.; Gutierrez, V.; Mendoza, C.; Maza, C.; Larranaga, Y.; Perdomo, D.; Godoy, T.Taleb, G.. 2016. Effect of incretin therapies compared to pioglitazone and gliclazide in non-alcoholic fatty liver disease in diabetic patients not controlled on metformin alone: An observational, pilot study. Endocrinologia y Nutricion, 63(5): 194-201	Nicht E4
(206)	Garg, R.; Chen, W.Pendergrass, M.. 2010. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: A retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care, 33(11): 2349-2354	Nicht E4
(207)	Ghazal, M.; Hassoun, H.; Mudhafar, A.Hadi, N.. 2016. Combination of metformin/sitagliptin enhances cerebral autoregulation in patients with newly diagnosed type2 diabetes mellitus. Pharmacologyonline, 3: 44-49	Nicht E4
(208)	Giampietro, O.; Giampietro, C.; Bartola, L. D.; Masoni, M. C.Matteucci, E.. 2013. Sitagliptin as add-on therapy in insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy respond differently in type 1 and type 2 diabetes. Drug design, development & therapy, 7: 99-104	Nicht E4
(209)	Gianchandani, R. Y.; Pasquel, F. J.; Rubin, D. J.; Dungan, K. M.; Vellanki, P.; Wang, H.; Anzola, I.; Gomez, P.; Hodish, I.; Lathkar-Pradhan, S.; Iyengar, J.Umpierrez, G. E.. 2018. The Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes at Hospital Discharge. Endocrine Practice, 24(6): 556-564	Nicht E4
(210)	Giorda, C. B.; Picariello, R.; Nada, E.; Tartaglino, B.; Marafetti, L.; Costa, G.Gnavi, R.. 2014. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: A case-control study. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2(2): 111-115	Nicht E4
(211)	Goke, R.; Eschenbach, P.Dutting, E. D.. 2015. Efficacy of vildagliptin and sitagliptin in lowering fasting plasma glucose: Results of a randomized controlled trial. Diabetes and Metabolism, 41(3): 244-247	Nicht E4
(212)	Goldenberg, R.; Gantz, I.; Andryuk, P. J.; O'Neill, E. A.; Kaufman, K. D.; Lai, E.; Wang, Y. N.; Suryawanshi, S.Engel, S. S.. 2017. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of treatment with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor omarigliptin or the once-daily DPP-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(3): 394-400	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(213)	Goldshtein, I.; Karasik, A.; Melzer-Cohen, C.; Engel, S. S.; Yu, S.; Sharon, O.; Brodovicz, K.; Gadir, N.; Katzeff, H. L.; Radican, L.; Chodick, G.; Shalev, V.Tunceli, K.. 2016. Urinary albumin excretion with sitagliptin compared to sulfonylurea as add on to metformin in type 2 diabetes patients with albuminuria: A real-world evidence study. Journal of Diabetes and its Complications, 30(7): 1354-1359	Nicht E4
(214)	Goldstein, B. J.; Feinglos, M. N.; Lunceford, J. K.; Johnson, J.Williams-Herman, D. E.. 2007. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 30(8): 1979-1987	Nicht E4
(215)	Gomez-Peralta, F.; Abreu, C.; Mora-Navarro, G.; Lopez-Morandeira, P.; Perez-Gutierrez, E.; Cordero-Garcia, B.Brito-Sanfiel, M.. 2018. Switching from Premixed Insulin to Basal Insulin Analogue for Type 2 Diabetes and Role of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 126(5): 268-276	Nicht E4
(216)	Goossens, M. E.; Buntinx, F.; Zeegers, M. P.; Driessen, J. H. M.; De Bruin, M. L.De Vries, F.. 2015. Influence of metformin intake on the risk of bladder cancer in type 2 diabetes patients. British Journal of Clinical Pharmacology, 80(6): 1464-1472	Nicht E4
(217)	Gosho, M.. 2018. Risk of Hypoglycemia After Concomitant Use of Antidiabetic, Antihypertensive, and Antihyperlipidemic Medications: A Database Study. Journal of Clinical Pharmacology.,	Nicht E4
(218)	Goto, H.; Araki, R.; Yamamoto, M.; Tanaka, T.; Fujiwara, R.Murata, K.. 2014. Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes switched from glinides. Journal of Diabetes Investigation, 5(2): 199-205	Nicht E4
(219)	Gotthardova, I.; Javorsky, M.; Klimcakova, L.; Kvapil, M.; Schroner, Z.; Kozarova, M.; Malachovska, Z.; Urgeova, A.; Zidzik, J.Tkac, I.. 2017. KCNQ1 gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors. Diabetes Research and Clinical Practice, 130: 142-147	Nicht E4
(220)	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 E8
(221)	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 E4
(222)	Gudipaty, L.; Rosenfeld, N. K.; Fuller, C. S.; Gallop, R.; Schutta, M. H.Rickels, M. R.. 2014. Effect of exenatide, sitagliptin, or glimepiride on beta-cell secretory capacity in early type 2 diabetes. Diabetes Care, 37(9): 2451-2458	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(223)	Guerci, B.; Monnier, L.; Serusclat, P.; Petit, C.; Valensi, P.; Huet, D.; Raccah, D.; Colette, C.; Quere, S.Dejager, S.. 2012. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study. Diabetes and Metabolism, 38(4): 359-366	Nicht E4
(224)	Gupta, A.; Ahmad Ansari, N.Yadav, N.. 2013. Comparative efficacy and safety of sitagliptin and Glimepiride in patients of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 23(2): 137-141	Nicht E7
(225)	Gupta, S.; Shaikh, S.; Joshi, P.; Bhure, S.Suvarna, V.. 2017. Long-term efficacy and safety of empagliflozin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes in Indian subgroup: Results from a 76-week extension trial of phase III, double-blind, randomized study. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 21(2): 286-292	Nicht E4
(226)	Gupta, S.; Sharma, T.; Dhasmana, D. C.; Dhar, M.Bisht, M.. 2015. Comparative efficacy and safety of glitazones and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetic subjects as add on therapy who had inadequate glycaemic control with prior combination therapy (glimepiride + metformin). Journal, Indian Academy of Clinical Medicine, 16(1): 16-19	Nicht E4
(227)	Gupta, S.; Sharma, T.; Dhasmana, D. C.; Dher, M.Bisht, M.. 2013. Comparison of the effect of glitazones and DPP-IV inhibitors in type 2 diabetics as add on therapy on insulin sensitivity and serum hs-CRP levels. JK Science, 15(2): 69-72	Nicht E4
(228)	Guzman, C. B.; Zhang, X. M.; Liu, R.; Regev, A.; Shankar, S.; Garhyan, P.; Pillai, S. G.; Kazda, C.; Chalasani, N.Hardy, T. A.. 2017. Treatment with LY2409021, a glucagon receptor antagonist, increases liver fat in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(11): 1521-1528	Nicht E4
(229)	Ha, K. H.; Kim, B.; Shin, H. S.; Lee, J.; Choi, H.; Kim, H. C.Kim, D. J.. 2018. Comparative cardiovascular risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Analyses of real-world data in Korea. Korean Circulation Journal, 48(5): 395-405	Nicht E4
(230)	Hage, C.; Brismar, K.; Efendic, S.; Lundman, P.; Ryden, L.Mellbin, L.. 2013. Sitagliptin improves beta-cell function in patients with acute coronary syndromes and newly diagnosed glucose abnormalities-the BEGAMI study. Journal of Internal Medicine, 273(4): 410-421	Nicht E4
(231)	Hage, C.; Brismar, K.; Lundman, P.; Norhammar, A.; Ryden, L.Mellbin, L.. 2014. The DPP-4 inhibitor sitagliptin and endothelial function in patients with acute coronary syndromes and newly detected glucose perturbations: A report from the BEGAMI study. Diabetes and Vascular Disease Research, 11(4): 290-293	Nicht E4
(232)	Han, K. A.; Chon, S.; Chung, C. H.; Lim, S.; Lee, K. W.; Baik, S.; Jung, C. H.; Kim, D. S.; Park, K. S.; Yoon, K. H.; Lee, I. K.; Cha, B. S.; Sakatani, T.; Park, S.Lee, M. K.. 2018. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabetes, Obesity & Metabolism, 04: 04	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(233)	Hanefeld, M.; Herman, G. A.; Wu, M.; Mickel, C.; Sanchez, M.Stein, P. P.. 2007. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. Current Medical Research and Opinion, 23(6): 1329-1339	Nicht E4
(234)	Hanefeld, M.; Traylor, L.; Gao, L.Landgraf, W.. 2017. The use of lipid-lowering therapy and effects of antihyperglycaemic therapy on lipids in subjects with type 2 diabetes with or without cardiovascular disease: A pooled analysis of data from eleven randomized trials with insulin glargine 100 U/mL. Cardiovascular Diabetology, 16 (1) (no pagination)(66)	Nicht E5
(235)	Hans DeVries, J.; Desouza, C.; Bellary, S.; Unger, J.; Hansen, O. K. H.; Zacho, J.Woo, V.. 2018. Achieving glycaemic control without weight gain, hypoglycaemia, or gastrointestinal adverse events in type 2 diabetes in the SUSTAIN clinical trial programme. Diabetes, Obesity & Metabolism, 04: 04	Nicht E4
(236)	Harashima, S. I.; Ogura, M.; Tanaka, D.; Fukushima, T.; Wang, Y.; Koizumi, T.; Aono, M.; Murata, Y.; Seike, M.Inagaki, N.. 2012. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: Efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. International Journal of Clinical Practice, 66(5): 465-476	Nicht E4
(237)	Harashima, S. I.; Tanaka, D.; Yamane, S.; Ogura, M.; Fujita, Y.; Murata, Y.; Seike, M.; Koizumi, T.; Aono, M.; Wang, Y.Inagaki, N.. 2013. Efficacy and safety of switching from basal insulin to sitagliptin in Japanese type 2 diabetes patients. Hormone and Metabolic Research, 45(3): 231-238	Nicht E4
(238)	Hartley, P.; Shentu, Y.; Betz-Schiff, P.; Golm, G. T.; Sisk, C. M.; Engel, S. S.Shankar, R. R.. 2015. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. Drugs & Aging, 32(6): 469-76	Nicht E4
(239)	Hassanein, M.; Echtay, A.; Hassoun, A.; Alarouj, M.; Afandi, B.; Poladian, R.; Bennakhi, A.; Nazar, M.; Bergmans, P.; Keim, S.; Hamilton, G.Azar, S. T.. 2017. Tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: Results of the Canagliflozin in Ramadan Tolerance Observational Study (CRATOS). International Journal of Clinical Practice, 71 (10) (no pagination)(e12991)	Nicht E4
(240)	Hattori, A.; Takemoto, M.; Tokuyama, H.; Koshizaka, M.Yokote, K.. 2017. Sitagliptin but not alpha glucosidase inhibitor reduced the serum soluble CD163, a marker for activated macrophage, in individuals with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 126: 138-143	Nicht E4
(241)	Hattori, S.. 2011. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Endocrine Journal, 58(1): 69-73	Nicht E5
(242)	Hayashi, T.; Fukui, T.; Nakanishi, N.; Yamamoto, S.; Tomoyasu, M.; Osamura, A.; Ohara, M.; Yamamoto, T.; Ito, Y.Hirano, T.. 2017. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin. Cardiovascular Diabetology, 16 (1) (no pagination)(8)	Nicht E4
(243)	Hegazy, S. K.. 2015. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. Journal of Bone & Mineral Metabolism, 33(2): 207-12	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(244)	Heller, S. R.; Frier, B. M.; Herslov, M. L.; Gundgaard, J.Gough, S. C.. 2016. Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. Diabetic Medicine, 33(4): 471-7	Nicht E4
(245)	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 E4
(246)	Henry, R. R.; Staels, B.; Fonseca, V. A.; Chou, M. Z.; Teng, R.; Golm, G. T.; Langdon, R. B.; Kaufman, K. D.; Steinberg, H.Goldstein, B. J.. 2014. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone-a factorial study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(3): 223-230	Nicht E4
(247)	Herman, G. A.; Bergman, A.; Yi, B.Kipnes, M.. 2006. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. Current Medical Research and Opinion, 22(10): 1939-1947	Nicht E4
(248)	Hermansen, K.; Kipnes, M.; Luo, E.; Fanurik, D.; Khatami, H.Stein, P.. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9(5): 733-745	Nicht E4
(249)	Heyer, E. J.; Mergeche, J. L.; Bruce, S. S.Connolly, E. S.. 2013. Inflammation and cognitive dysfunction in type 2 diabetic carotid endarterectomy patients. Diabetes Care, 36(10): 3283-6	Nicht E4
(250)	Hibuse, T.; Maeda, N.; Kishida, K.; Kimura, T.; Minami, T.; Takeshita, E.; Hirata, A.; Nakagawa, Y.; Kashine, S.; Oka, A.; Hayashi, M.; Nishizawa, H.; Funahashi, T.Shimomura, I.. 2014. A pilot three-month sitagliptin treatment increases serum adiponectin level in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus- a randomized controlled trial START-J study. Cardiovascular Diabetology, 13 (1) (no pagination)(96)	Nicht E4
(251)	Hirata, T.; Inukai, K.; Morimoto, J.; Katayama, S.Ishida, H.. 2014. Effects of concomitant drugs on sitagliptin-mediated improvement in glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. Primary Care Diabetes, 8(3): 265-270	Nicht E4
(252)	Hirst, J. A.; Stevens, R. J.Farmer, A. J.. 2014. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 diabetes following a medication change. PLoS ONE, 9 (3) (no pagination)(e92458)	Nicht E4
(253)	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 E4
(254)	Holman, R.. 2009. DRN251 (TECOS). A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. ,	Nicht E7

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(255)	Home, P. D.; Ahren, B.; Reusch, J. E. B.; Rendell, M.; Weissman, P. N.; Cirkel, D. T.; Miller, D.; Ambery, P.; Carr, M. C.Nauck, M. A.. 2017. Three-year data from 5 HARMONY phase 3 clinical trials of albiglutide in type 2 diabetes mellitus: Long-term efficacy with or without rescue therapy. Diabetes Research and Clinical Practice, 131: 49-60	Nicht E4
(256)	Hong, E. S.; Khang, A. R.; Yoon, J. W.; Kang, S. M.; Choi, S. H.; Park, K. S.; Jang, H. C.; Shin, H.; Walford, G. A.Lim, S.. 2012. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(9): 795-802	Nicht E4
(257)	Hong, S. M.; Park, C. Y.; Hwang, D. M.; Han, K. A.; Lee, C. B.; Chung, C. H.; Yoon, K. H.; Mok, J. O.; Park, K. S.Park, S. W.. 2017. Efficacy and safety of adding evogliptin versus sitagliptin for metformin-treated patients with type 2 diabetes: A 24-week randomized, controlled trial with open label extension. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(5): 654-663	Nicht E4
(258)	Horton, E. S.; Silberman, C.; Davis, K. L.Berria, R.. 2010. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. Diabetes Care, 33(8): 1759-1765	Nicht E4
(259)	Hsia, S. H.; Navar, M. D.; Duran, P.; Shaheen, M.Davidson, M. B.. 2011. Sitagliptin compared with thiazolidinediones as a third-line oral antihyperglycemic agent in type 2 diabetes mellitus. Endocrine Practice, 17(5): 691-698	Nicht E4
(260)	Hsieh, C. J.Shen, F. C.. 2014. The durability of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes. Clinical interventions in aging, 9: 1905-1911	Nicht E5
(261)	Htike, Z. Z.; Yates, T.; Brady, E. M.; Webb, D.; Gray, L. J.; Swarbrick, D.; McCann, G. P.; Khunti, K.Davies, M. J.. 2016. Rationale and design of the randomised controlled trial to assess the impact of liraglutide on cardiac function and structure in young adults with type 2 diabetes (the LYDIA study). Cardiovascular Diabetology, 15 (1) (no pagination)(102)	Nicht E4
(262)	Huang, H.; Shetty, S.; Bauer, E.Lang, K.. 2018. Concordance with prescribing information dosage recommendations for dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors among type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe chronic kidney disease. Current Medical Research & Opinion, : 1-7	Nicht E4
(263)	Huang, X.; Liu, Z.; Shankar, R. R.Rajpathak, S.. 2015. Description of anti-diabetic drug utilization pre- and post-formulary restriction of sitagliptin: Findings from a national health plan. Current Medical Research and Opinion, 31(8): 1495-1500	Nicht E4
(264)	Hudson, J. Q.; McFarland, M. S.; Markley, B. M.Zhang, P.. 2012. Evaluation of modification of diet in renal disease study and cockcroft-gault equations for sitagliptin dosing. Journal of Nephrology, 25(4): 515-522	Nicht E4
(265)	Hugie, C.; Waterbury, N. V.; Alexander, B.; Shaw, R. F.Egge, J. A.. 2016. Adding glucose-lowering agents delays insulin initiation and prolongs hyperglycemia. American Journal of Managed Care, 22(4): e134-e140	Nicht E4
(266)	Hung, Y. C.; Lin, C. C.; Huang, W. L.; Chang, M. P.Chen, C. C.. 2016. Sitagliptin and risk of heart failure hospitalization in patients with type 2 diabetes on dialysis: A population-based cohort study. Scientific Reports, 6: 30499	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(267)	Huri, H. Z.; Lim, L. P.Lim, S. K.. 2015. Glycemic control and antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus patients with renal complications. Drug Design, Development and Therapy, 9: 4355-4371	Nicht E2
(268)	Huri, H. Z.Xiang, L. T.. 2014. Factors associated with treatment response to antidiabetic agents in compliant type 2 diabetes mellitus patients: A brief summary of 5-year data. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 13(3): 429-435	Nicht E4
(269)	Hussain, M.; Atif, M. A.; Tunio, A. G.; Ali, B.; Akhtar, L.Serwar, G.. 2016. Effect Of Sitagliptin On Glycemic Control, Body Weight, Blood Pressure And Serum Lipid Profile In Type 2 Diabetic Hyperlipidemic Patients. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC, 28(2): 369-372	Nicht E4
(270)	Imai, C.; Saito, M.; Mochizuki, K.; Fuchigami, M.; Goda, T.Osonoi, T.. 2014. Cotreatment with the alpha-glucosidase inhibitor miglitol and DPP-4 inhibitor sitagliptin improves glycemic control and reduces the expressions of CVD risk factors in type 2 diabetic Japanese patients. Metabolism: Clinical and Experimental, 63(6): 746-753	Nicht E4
(271)	Inagaki, N.; Kondo, K.; Yoshinari, T.Kuki, H.. 2015. Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week open-label study. Journal of Diabetes Investigation, 6(2): 210-218	Nicht E2
(272)	Inagaki, N.; Sano, H.; Seki, Y.; Kuroda, S.Kaku, K.. 2017. Efficacy and safety of once-weekly oral trelagliptin switched from once-daily dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label, phase 3 exploratory study. Journal of Diabetes Investigation.,	Nicht E2
(273)	Inagaki, N.; Sano, H.; Seki, Y.; Kuroda, S.Kaku, K.. 2018. Efficacy and safety of once-weekly oral trelagliptin switched from once-daily dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label, phase 3 exploratory study. Journal of Diabetes Investigation, 9(2): 354-359	Nicht E4
(274)	Inoue, Y.; Nakamura, A.; Kondo, Y.; Hamano, K.; Satoh, S.Terauchi, Y.. 2015. A randomized controlled trial of liraglutide versus insulin detemir plus sitagliptin: Effective switch from intensive insulin therapy to the once-daily injection in patients with well-controlled type 2 diabetes. Journal of Clinical Pharmacology.,	Nicht E4
(275)	Inzucchi, S. E.; Tunceli, K.; Qiu, Y.; Rajpathak, S.; Brodovicz, K. G.; Engel, S. S.; Mavros, P.; Radican, L.; Brudi, P.; Li, Z.; Fan, C. P.; Hanna, B.; Tang, J.Blonde, L.. 2015. Progression to insulin therapy among patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or sulphonylurea plus metformin dual therapy. Diabetes, Obesity & Metabolism, 17(10): 956-64	Nicht E4
(276)	Ionica, F. E.; Nikolaos, R. F.Popescu, F.. 2013. Sitagliptin and vildagliptin efficacy on carbohydrate and lipid metabolism in elderly patients with type 2 diabetes. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, 20(1): 55-62	Nicht E4
(277)	Irace, C.; Casciaro, F.; Scavelli, F. B.; Oliverio, R.; Cutruzzola, A.; Cortese, C.Gnasso, A.. 2018. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy. Cardiovascular Diabetology, 17(1): 52	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(278)	Ishii, H.; Hayashino, Y.; Akai, Y.; Yabuta, M.Tsujii, S.. 2018. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as preferable oral hypoglycemic agents in terms of treatment satisfaction: Results from a multicenter, 12-week, open label, randomized controlled study in Japan (PREFERENCE 4 study). Journal of Diabetes Investigation, 9(1): 137-145	Nicht E4
(279)	Ishii, H.; Ohkubo, Y.; Takei, M.; Nishio, S.; Yamazaki, M.; Kumagai, M.; Sato, Y.; Suzuki, S.; Aoki, Y.; Miyamoto, T.; Kakizawa, T.; Sakuma, T.Komatsu, M.. 2014. Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 6(2): 127-32	Nicht E4
(280)	Ishikawa, M.; Takai, M.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Kubota, A.; Amemiya, H.; Iizuka, T.; Iemitsu, K.; Iwasaki, T.; Uehara, G.; Umezawa, S.; Obana, M.; Kaneshige, H.; Kaneshiro, M.; Kawata, T.; Sasai, N.; Saito, T.; Takuma, T.; Takeda, H.; Tanaka, K.; Tsurui, N.; Nakajima, S.; Hoshino, K.; Honda, S.; Machimura, H.; Matoba, K.; Minagawa, F.; Minami, N.; Miyairi, Y.; Mokubo, A.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Miyakawa, M.; Naka, Y.; Terauchi, Y.; Tanaka, Y.Matsuba, I.. 2015. Factors Predicting Therapeutic Efficacy of Combination Treatment With Sitagliptin and Insulin in Type 2 Diabetic Patients: The ASSIST-K Study. Journal of Clinical Medicine Research, 7(8): 607-12	Nicht E4
(281)	Ishikawa, S.; Shimano, M.; Watarai, M.; Koyasu, M.; Uchikawa, T.; Ishii, H.; Inden, Y.; Takemoto, K.Murohara, T.. 2014. Impact of sitagliptin on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus. American Journal of Cardiology, 114(3): 384-388	Nicht E4
(282)	Ishimaru, Y.Katayama, S.. 2012. Clinical assessment of vildagliptin, a DPP-4 inhibitor, with meal test in type 2 diabetic patients. [Japanese]. Therapeutic Research, 33(12): 1783-1790	Nicht E4
(283)	Isik, A. T.; Soysal, P.; Yay, A.Usarel, C.. 2017. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. Diabetes Research and Clinical Practice, 123: 192-198	Nicht E4
(284)	Ito, D.; Inoue, K.; Kaneko, K.; Yanagisawa, M.; Sumita, T.; Ikegami, Y.; Awata, T.; Ishida, H.; Katayama, S.Inukai, K.. 2015. The efficacy of vildagliptin concomitant with insulin therapy in type 2 diabetic subjects. Journal of Clinical Medicine Research, 7(5): 303-7	Nicht E4
(285)	Iwamoto, Y.; Tajima, N.; Kadowaki, T.; Nonaka, K.; Taniguchi, T.; Nishii, M.; Arjona Ferreira, J. C.Amatruda, J. M.. 2010. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(7): 613-622	Nicht E4
(286)	Iwamoto, Y.; Taniguchi, T.; Nonaka, K.; Okamoto, T.; Okuyama, K.; Arjona Ferreira, J. C.Amatruda, J.. 2010. Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Journal, 57(5): 383-94	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(287)	Iwasaki, M.; Hoshian, F.; Tsuji, T.; Hirose, N.; Matsumoto, T.; Kitatani, N.; Sugawara, K.; Usui, R.; Kuwata, H.; Sugizaki, K.; Kitamoto, Y.; Fujiwara, S.; Watanabe, K.; Hyo, T.; Kurose, T.; Seino, Y.Yabe, D.. 2012. Predicting efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Association of glycated hemoglobin reduction with serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid levels. Journal of Diabetes Investigation, 3(5): 464-467	Nicht E4
(288)	Iwasaki, T.; Tomeno, W.; Yoneda, M.; Inamori, M.; Shirakawa, J.; Imajo, K.; Kawashima, K.; Terauchi, Y.Nakajima, A.. 2012. Non-alcoholic fatty liver disease adversely affects the glycemic control afforded by sitagliptin. Hepato-Gastroenterology, 59(117): 1522-1525	Nicht E4
(289)	Iwasaki, T.; Yoneda, M.; Inamori, M.; Shirakawa, J.; Higurashi, T.; Maeda, S.; Terauchi, Y.Nakajima, A.. 2011. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. Hepato-Gastroenterology, 58(112): 2103-2105	Nicht E4
(290)	Jabbour, S. A.; Hardy, E.; Sugg, J.Parikh, S.. 2014. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or withoutmetformin: A 24-Week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care, 37(3): 740-750	Nicht E4
(291)	Jamaluddin, J. L.; Huri, H. Z.Vethakkan, S. R.. 2016. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. Pharmacogenomics, 17(8): 867-881	Nicht E4
(292)	Jameshorani, M.; Sayari, S.; Kiahashemi, N.Motamed, N.. 2017. Comparative study on adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with metformin. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 5(7): 955-962	Nicht E4
(293)	Jayaraman, M.; Kumar, S.Sood, A. K.. 2013. Acute pancreatitis with gliptins: Is it a clinical reality?. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 17(Suppl 1): S323-5	Nicht E4
(294)	Ji, L.; Han, P.; Wang, X.; Liu, J.; Zheng, S.; Jou, Y.; O'Neill, E. A.; Golm, G. T.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.Shankar, R. R.. 2016. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation, 7(5): 727-736	Nicht E4
(295)	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 E4
(296)	Jin, S. M.; Park, S. W.; Yoon, K. H.; Min, K. W.; Song, K. H.; Park, K. S.; Park, J. Y.; Park, I. B.; Chung, C. H.; Baik, S. H.; Choi, S. H.; Lee, H. W.; Lee, I. K.; Kim, D. M.Lee, M. K.. 2015. Anagliptin and sitagliptin as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(5): 511-515	Nicht E4
(297)	Josse, R. G.; Majumdar, S. R.; Zheng, Y.; Adler, A.; Bethel, M. A.; Buse, J. B.; Green, J. B.; Kaufman, K. D.; Rodbard, H. W.; Tankova, T.; Westerhout, C. M.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Armstrong, P. W.. 2017. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: Results from the TECOS trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(1): 78-86	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(298)	Juarez, D. T.; Ma, C.; Kumasaka, A.; Shimada, R.Davis, J.. 2014. Failure to reach target glycated A1c levels among patients with diabetes who are adherent to their antidiabetic medication. Population Health Management, 17(4): 218-223	Nicht E4
(299)	Jung, C. H.; Rhee, E. J.; Lee, W. Y.; Min, K. W.; Shivane, V. K.; Sosale, A. R.; Jang, H. C.; Chung, C. H.Nam-Goong, I. S.. 2018. A 52-week extension study of switching from gemigliptin vs sitagliptin to gemigliptin only as add-on therapy for patients with type 2 diabetes who are inadequately controlled with metformin alone. Diabetes, Obesity and Metabolism.,	Nicht E4
(300)	Kadowaki, T.; Tajima, N.; Odawara, M.; Minamide, T.; Kawashima, M.; Yanagida, D.; Okamoto, T.Arjona Ferreira, J. C.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin add-on therapy in Japanese patients with type 2 diabetes on insulin monotherapy. Diabetology International, 4(3): 160-172	Nicht E4
(301)	Kadowaki, T.; Tajima, N.; Odawara, M.; Nishii, M.; Taniguchi, T.Ferreira, J. C.. 2013. Addition of sitagliptin to ongoing metformin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks. Journal of Diabetes Investigation, 4(2): 174-81	Nicht E4
(302)	Kajiwara, A.; Saruwatari, J.; Sakata, M.; Morita, K.; Kita, A.; Oniki, K.; Yamamura, M.; Murase, M.; Koda, H.; Hirota, S.; Ishizuka, T.Nakagawa, K.. 2013. Risk factors for adverse symptoms during dipeptidyl peptidase-IV inhibitor therapy: A questionnaire-based study carried out by the Japan Pharmaceutical Association Drug Event Monitoring project in Kumamoto prefecture. Drug Safety, 36(10): 981-987	Nicht E4
(303)	Kakara, M.; Nomura, H.; Ezaki, M.; Fukae, M.; Hirota, T.; Matsubayashi, S.; Hirakawa, M.Ieiri, I.. 2016. Population pharmacodynamic analysis of hemoglobin A1c-lowering effects by adding treatment of DPP-4 inhibitors (sitagliptin) in type 2 diabetes mellitus patients based on electronic medical records. Journal of Diabetes and its Complications, 30(7): 1282-1286	Nicht E4
(304)	Kaku, K.; Inagaki, N.Kobayashi, N.. 2014. Long-term Effects of Mitiglinide in Japanese Diabetics Inadequately Controlled with DPP-4 Inhibitor or Biguanide Monotherapy. Diabetes Therapy, 5(1): 97-111	Nicht E4
(305)	Kaku, K.; Maegawa, H.; Tanizawa, Y.; Kiyosue, A.; Ide, Y.; Tokudome, T.; Hoshino, Y.; Yang, J.Langkilde, A. M.. 2014. Dapagliflozin as Monotherapy or Combination Therapy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: an Open-Label Study. Diabetes Therapy, 5(2): 415-433	Nicht E4
(306)	Kala, P.; Jamuna Rani, R.Kumar, J. S.. 2017. A comparative study of efficacy and safety among metformin with sitagliptin, metformin with voglibose, and metformin with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 10(12): 313-316	Nicht E4
(307)	Kanamori, A.Matsuba, I.. 2013. Factors associated with reduced efficacy of sitagliptin therapy: analysis of 93 patients with type 2 diabetes treated for 1.5 years or longer. Journal of Clinical Medicine Research, 5(3): 217-21	Nicht E4
(308)	Kanazawa, I.; Tanaka, K. I.Sugimoto, T.. 2014. DPP-4 inhibitors improve liver dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Medical Science Monitor, 20: 1662-1667	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(309)	Kanazu, S.; Horie, Y.; Narukawa, M.; Nonaka, K.; Taniguchi, T.; Arjona Ferreira, J. C.Takeuchi, M.. 2009. Predicting steady-state HbA<inf>1c</inf> responses to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 11(8): 813-818	Nicht E4
(310)	Kaneko, M.Narukawa, M.. 2017. Assessment of the Risk of Hospitalization for Heart Failure With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Saxagliptin, Alogliptin, and Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes, Using an Alternative Measure to the Hazard Ratio. Annals of Pharmacotherapy, 51(7): 570-576	Nicht E4
(311)	Kanozawa, K.; Noguchi, Y.; Sugahara, S.; Nakamura, S.; Yamamoto, H.; Kaneko, K.; Kono, R.; Sato, S.; Ogawa, T.; Hasegawa, H.Katayama, S.. 2017. The renoprotective effect and safety of a DPP-4 inhibitor, sitagliptin, at a small dose in type 2 diabetic patients with a renal dysfunction when changed from other DPP-4 inhibitors: REAL trial. Clinical and Experimental Nephrology, : 1-10	Nicht E4
(312)	Kashiwagi, A.; Kadowaki, T.; Tajima, N.; Nonaka, K.; Taniguchi, T.; Nishii, M.; Ferreira, J. C.Amatruda, J. M.. 2011. Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes Investigation, 2(5): 381-90	Nicht E4
(313)	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 E4
(314)	Kato, H.; Nagai, Y.; Ohta, A.; Tenjin, A.; Nakamura, Y.; Tsukiyama, H.; Sasaki, Y.; Fukuda, H.; Ohshige, T.; Terashima, Y.; Sada, Y.; Kondo, A.; Sasaoka, T.Tanaka, Y.. 2015. Effect of sitagliptin on intrahepatic lipid content and body fat in patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 109(1): 199-205	Nicht E4
(315)	Kato, Y.; Iwata, A.; Zhang, B.; Miura, S. I.; Imaizumi, S.; Kuwano, T.; Ike, A.; Sugihara, M.; Nishikawa, H.; Yasunaga, S.Saku, K.. 2017. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on coronary atherosclerosis as assessed by intravascular ultrasound in type 2 diabetes mellitus with coronary artery disease. IJC Metabolic and Endocrine, 16: 1-9	Nicht E4
(316)	Katsuno, T.; Ikeda, H.; Ida, K.; Miyagawa, J.Namba, M.. 2013. Add-on therapy with the DPP-4 inhibitor sitagliptin improves glycemic control in insulin-treated Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Journal, 60(6): 733-42	Nicht E4
(317)	Katsuno, T.; Ikeda, H.Namba, M.. 2016. Medium-Term Effect of Add-On Therapy with the DPP-4 Inhibitor, Sitagliptin, in Insulin-Treated Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Therapy, 7(2): 309-320	Nicht E4
(318)	Katsuyama, H.; Sako, A.; Adachi, H.; Hamasaki, H.Yanai, H.. 2015. Effects of 6-month sitagliptin treatment on metabolic parameters in diabetic patients taking oral glucocorticoids: a retrospective cohort study. Journal of Clinical Medicine Research, 7(6): 479-84	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(319)	Katz, L. B.; Gambale, J. J.; Rothenberg, P. L.; Vanapalli, S. R.; Vaccaro, N.; Xi, L.; Sarich, T. C.Stein, P. P.. 2012. Effects of JNJ-38431055, a novel GPR119 receptor agonist, in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(8): 709-716	Nicht E4
(320)	Kawada, T.. 2016. Sitagliptin and cardiovascular outcomes in diabetic patients with chronic kidney disease after acute myocardial infarction. International Journal of Cardiology, 222: 1072-1073	Nicht E4
(321)	Kawamori, R.; Kaku, K.; Hanafusa, T.; Ioriya, K.; Kageyama, S.Hotta, N.. 2016. Clinical study of repaglinide efficacy and safety in type 2 diabetes mellitus patients with blood glucose levels inadequately controlled by sitagliptin. Journal of Diabetes Investigation, 7(2): 253-259	Nicht E5
(322)	Kawasaki, I.; Hiura, Y.; Tamai, A.; Yoshida, Y.; Yakusiji, Y.; Ikuno, Y.; Okada, M.; Ueno, H.; Tanaka, N.; Yamagami, K.; Fukumoto, M.Hosoi, M.. 2015. Sitagliptin reduces the urine albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes through decreasing both blood pressure and estimated glomerular filtration rate. Journal of Diabetes, 7(1): 41-46	Nicht E4
(323)	Kesavadev, J.; Pillai, P. B. S.; Shankar, A.; Krishnan, G.Jothydev, S.. 2017. Sitagliptin 100 mg vs glimepiride 1-3 mg as an add-on to insulin and metformin in type 2 diabetes (SWIM). Endocrine Connections, 6(8): 748-757	Nicht E4
(324)	Khalil, A. B.; Beshyah, S. A.; Benbarka, M. M.; DaBell, J.Bernsen, R.. 2010. The effect of sitagliptin therapy in suboptimally controlled metformin-treated type 2 diabetes patients: A middle eastern experience. International Journal of Diabetes and Metabolism, 18(2): 55-58	Nicht E4
(325)	Khan, A.; Mar, K. F.; Schilling, J.Brown, W. A.. 2018. Magnitude and pattern of placebo response in clinical trials of oral antihyperglycemic agents: Data from the U.S. Food and Drug administration, 1999-2015. Diabetes Care, 41(5): 994-1000	Nicht E4
(326)	Khan, G. H.; Aqil, M.; Pillai, K. K.; Ahmad, M. A.; Kapur, P.; Ain, M. R.; Al-Ghamdi, S. S.Shahzad, N.. 2014. Therapeutic adherence: A prospective drug utilization study of oral hypoglycemic in patients with type 2 diabetes mellitus. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 4(Supplement1): S347-S352	Nicht E4
(327)	Khanal, A.; Peterson, G. M.; Castelino, R. L.Jose, M. D.. 2015. Potentially Inappropriate Prescribing of Renally Cleared Drugs in Elderly Patients in Community and Aged Care Settings. Drugs and Aging, 32(5): 391-400	Nicht E4
(328)	Kim, H. M.; Lim, J. S.; Lee, B. W.; Kang, E. S.; Lee, H. C.Cha, B. S.. 2015. Optimal candidates for the switch from glimepiride to sitagliptin to reduce hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinology and Metabolism, 30(1): 84-91	Nicht E4
(329)	Kim, H. S.; Shin, J. A.; Lee, S. H.; Kim, E. S.; Cho, J. H.; Son, H. Y.Yoon, K. H.. 2013. A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor and sulfonylurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin. Diabetes Technology and Therapeutics, 15(10): 810-816	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(330)	Kim, S. A.; Shim, W. H.; Lee, E. H.; Lee, Y. M.; Beom, S. H.; Kim, E. S.; Yoo, J. S.; Nam, J. S.; Cho, M. H.; Park, J. S.; Ahn, C. W.Kim, K. R.. 2011. Predictive clinical parameters for the therapeutic efficacy of sitagliptin in korean type 2 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolism Journal, 35(2): 159-65	Nicht E4
(331)	Kim, S. C.; Glynn, R. J.; Liu, J.; Everett, B. M.Goldfine, A. B.. 2014. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes: a cohort study. Acta Diabetologica, 51(6): 1015-1023	Nicht E4
(332)	Kim, S. C.; Schneeweiss, S.; Glynn, R. J.; Doherty, M.; Goldfine, A. B.Solomon, D. H.. 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: A population-based cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases, 74(11): 1968-1975	Nicht E4
(333)	Kim, S. S.; Kim, I. J.; Lee, K. J.; Park, J. H.; Kim, Y. I.; Lee, Y. S.; Chung, S. C.Lee, S. J.. 2017. Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: A multicenter randomized double-blind study. Journal of Diabetes, 9(4): 412-422	Nicht E4
(334)	Kim, W. J.; Park, C. Y.; Jeong, E. H.; Seo, J. Y.; Seol, J. S.; Park, S. E.; Rhee, E. J.; Lee, W. Y.; Oh, K. W.; Park, S. W.Kim, S. W.. 2011. Retrospective analysis on the efficacy, safety and treatment failure group of sitagliptin for mean 10-month duration. Diabetes & Metabolism Journal, 35(3): 290-7	Nicht E4
(335)	Kim, Y. A.; Yoo, W. S.; Hong, E. S.; Ku, E. J.; Lim, S.; Cho, Y. M.; Park, K. S.; Jang, H. C.Choi, S. H.. 2015. Clinical characteristics and metabolic predictors of rapid responders to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor as an add-on therapy to sulfonylurea and metformin. Diabetes and Metabolism Journal, 39(6): 489-497	Nicht E4
(336)	Kim, Y. G.; Yoon, D.; Park, S.; Han, S. J.; Kim, D. J.; Lee, K. W.; Park, R. W.Kim, H. J.. 2017. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: A population-based cohort study. Circulation: Heart Failure, 10 (9) (no pagination)(e003957)	Nicht E4
(337)	King, A. B.; Montanya, E.; Pratley, R. E.; Blonde, L.; Svendsen, C. B.; Donsmark, M.Sesti, G.. 2013. Liraglutide achieves A1C targets more often than sitagliptin or exenatide when added to metformin in patients with type 2 diabetes and a baseline A1C <8.0%. Endocrine Practice, 19(1): 64-72	Nicht E4
(338)	King, I. W. M.; McDermott, M. T.Trujillo, J. M.. 2013. Initial management of severe hyperglycemia in patients with type 2 diabetes: An observational study. Diabetes Therapy, 4(2): 375-384	Nicht E4
(339)	Klarenbach, S.; Cameron, C.; Singh, S.Ur, E.. 2011. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Cmaj, 183(16): E1213-E1220	Nicht E4
(340)	Knapen, L. M.; de Jong, R. G. P. J.; Driessen, J. H. M.; Keulemans, Y. C.; van Erp, N. P.; De Bruin, M. L.; Leufkens, H. G. M.; Croes, S.de Vries, F.. 2017. Use of incretin agents and risk of acute and chronic pancreatitis: A population-based cohort study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(3): 401-411	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(341)	Kobayashi, K.; Yokoh, H.; Sato, Y.; Takemoto, M.; Uchida, D.; Kanatsuka, A.; Kuribayashi, N.; Terano, T.; Hashimoto, N.; Sakurai, K.; Hanaoka, H.; Ishikawa, K.; Onishi, S.; Yokote, K.; An, T.; Tokuyama, H.; Bujo, H.; Kawamura, H.; Shibata, T.; Tatsuno, I.; Ishibashi, T.; Mikami, K.; Yamada, K.; Hirota, Y.; Tadokoro, N.; Tokuyama, T.; Ishibashi, R.; Nakamura, S.; Tashiro, J.; Yamamoto, K.; Ban, T.; Sano, R.; Ito, H.; Tanaka, T.; Nishimura, S.; Saito, K.; Nishimura, M.; Fuse, M.; Mimura, M.; Suzuki, S.; Tachibana, K.; Yamada, M.; Ishikawa, T.; Nakamura, M.; Oji, T.Fujimoto, M.. 2014. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): A multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(8): 761-765	Nicht E4
(342)	Kodera, R.; Shikata, K.; Nakamura, A.; Okazaki, S.; Nagase, R.; Nakatou, T.; Haisa, S.; Hida, K.; Miyashita, K.Makino, H.. 2017. The glucose-lowering efficacy of sitagliptin in obese japanese patients with type 2 diabetes. Internal Medicine, 56(6): 605-613	Nicht E4
(343)	Kojima, Y.; Kaga, H.; Hayashi, S.; Kitazawa, T.; Iimura, Y.; Ohno, M.; Yoshitsugu, M.; Fujiwara, M.Hiyoshi, T.. 2013. Comparison between sitagliptin and nateglinide on postprandial lipid levels: The STANDARD study. World Journal of Diabetes, 4(1): 8-13	Nicht E4
(344)	Kondo, Y.; Harada, N.; Hamasaki, A.; Kaneko, S.; Yasuda, K.; Ogawa, E.; Harashima, S.; Yoneda, H.; Fujita, Y.; Kitano, N.; Nakamura, Y.; Matsuo, F.; Shinji, M.; Hinotsu, S.; Nakayama, T.; Inagaki, N.group, M. S.. 2016. Sitagliptin monotherapy has better effect on insulinogenic index than glimepiride monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 52-week, multicenter, parallel-group randomized controlled trial. Diabetology & metabolic syndrome, 8: 15	Nicht E4
(345)	Koren, S.; Shemesh-Bar, L.; Tirosh, A.; Peleg, R. K.; Berman, S.; Hamad, R. A.; Vinker, S.; Golik, A.Efrati, S.. 2012. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. Diabetes Technology and Therapeutics, 14(7): 561-567	Nicht E4
(346)	Kosi-Trebotic, L.; Thomas, A.; Harreiter, J.; Chmelik, M.; Trattnig, S.Kautzky-Willer, A.. 2017. Gliptin therapy reduces hepatic and myocardial fat in type 2 diabetic patients. European Journal of Clinical Investigation, 47(11): 829-838	Nicht E4
(347)	Kothny, W.; Lukashevich, V.; Foley, J. E.; Rendell, M. S.Schweizer, A.. 2015. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial. Diabetologia, 58(9): 2020-2026	Nicht E4
(348)	Koyanagawa, N.; Miyoshi, H.; Ono, K.; Nakamura, A.; Cho, K. Y.; Yamamoto, K.; Takano, Y.; Dan-noura, M.Atsumi, T.. 2016. Comparative effects of vildagliptin and sitagliptin determined by continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Journal, 63(8): 747-753	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(349)	Kozawa, J.; Kitamura, T.; Nishizawa, H.; Yasuda, T.; Maeda, N.; Otsuki, M.; Okita, K.; Iwahashi, H.; Kaneto, H.; Funahashi, T.; Imagawa, A.Shimomura, I.. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are effective in Japanese type 2 diabetic patients with sustained endogenous insulin-secreting capacity, a higher body mass index and insulin resistance. Journal of Diabetes Investigation, 4(2): 190-194	Nicht E4
(350)	Krobot, K. J.; Ferrante, S. A.; Davies, M. J.; Seck, T.; Meininger, G. E.; Williams-Herman, D.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2012. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: A pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA1<inf>c</inf> value. Current Medical Research and Opinion, 28(8): 1281-1287	Nicht E4
(351)	Ku, E. J.; Jung, K. Y.; Kim, Y. J.; Kim, K. M.; Moon, J. H.; Choi, S. H.; Cho, Y. M.; Park, K. S.; Jang, H. C.; Lim, S.Ahren, B.. 2015. Four-year durability of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice; COSMIC study. PLoS ONE, 10 (6) (no pagination)(e0129477)	Nicht E4
(352)	Kubota, A.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Matoba, K.; Jin, Y.; Minagawa, F.; Obana, M.; Iemitsu, K.; Ito, S.; Amamiya, H.; Kaneshiro, M.; Takai, M.; Kaneshige, H.; Hoshino, K.; Ishikawa, M.; Minami, N.; Takuma, T.; Sasai, N.; Aoyagi, S.; Kawata, T.; Mokubo, A.; Takeda, H.; Honda, S.; Machimura, H.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Naka, Y.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2012. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy and combination therapy in Japanese type 2 diabetes patients. Journal of Diabetes Investigation, 3(6): 503-509	Nicht E4
(353)	Kubota, A.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Matoba, K.; Jin, Y.; Minagawa, F.; Obana, M.; Iemitsu, K.; Ito, S.; Amemiya, H.; Kaneshiro, M.; Takai, M.; Kaneshige, H.; Hoshino, K.; Ishikawa, M.; Minami, N.; Takuma, T.; Sasai, N.; Aoyagi, S.; Kawata, T.; Mokubo, A.; Takeda, H.; Honda, S.; Machimura, H.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Naka, Y.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2012. Pleiotropic effects of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients. Journal of Clinical Medicine Research, 4(5): 309-13	Nicht E4
(354)	Kubota, A.; Matsuba, I.; Saito, T.; Nabe, K.Seino, Y.. 2011. Secretory units of islets in transplantation index is a useful clinical marker to evaluate the efficacy of sitagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation, 2(5): 377-380	Nicht E4
(355)	Kubota, A.; Yabe, D.; Kanamori, A.; Kuroe, A.; Takahashi, N.; Saito, T.; Matsuba, I.; Nabe, K.; Kurose, T.Seino, Y.. 2014. Factors influencing the durability of the glucose-lowering effect of sitagliptin combined with a sulfonylurea. Journal of Diabetes Investigation, 5(4): 445-448	Nicht E4
(356)	Kubota, Y.; Miyamoto, M.; Takagi, G.; Ikeda, T.; Kirinoki-Ichikawa, S.; Tanaka, K.Mizuno, K.. 2012. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. Journal of Korean Medical Science, 27(11): 1364-70	Nicht E4
(357)	Kumar, A. A.; Palamaner Subash Shantha, G.; Kahan, S.; Samson, R. J.; Boddu, N. D.Cheskin, L. J.. 2012. Intentional weight loss and dose reductions of anti-diabetic medications--a retrospective cohort study. PLoS ONE [Electronic Resource], 7(2): e32395	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(358)	Kumar, S.; Pathak, A. K.; Saikia, D.Kumar, A.. 2015. Efficacy, safety and treatment satisfaction of glimepiride vs sitagliptin in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 9(12): FC07-FC10	Nicht E4
(359)	Kuniss, N.; Kramer, G.; Muller, N.; Kloos, C.; Wolf, G.Muller, U. A.. 2016. History of mild hypoglycaemia does not affect the prevalence of diabetes-related distress in people with diabetes. Acta Diabetologica, 53(5): 833-838	Nicht E4
(360)	Kuramitsu, S.; Miyauchi, K.; Yokoi, H.; Suwa, S.; Nishizaki, Y.; Yokoyama, T.; Nojiri, S.; Iwabuchi, M.; Shirai, S.; Ando, K.; Okazaki, S.; Tamura, H.; Watada, H.Daida, H.. 2017. Effect of sitagliptin on plaque changes in coronary artery following acute coronary syndrome in diabetic patients: The ESPECIAL-ACS study. Journal of Cardiology, 69(1): 369-376	Nicht E4
(361)	Kuribayashi, N.. 2013. Clinical study of insulin secretagogues in Japanese patients with type 2 diabetes: One-year comparison between the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin and the sulfonylurea glimepiride. [Japanese]. Therapeutic Research, 34(4): 521-530	Nicht E4
(362)	Kurozumi, A.; Okada, Y.; Sugai, K.; Torimoto, K.Tanaka, Y.. 2018. Comparison of the Effects of Teneligliptin and Sitagliptin, Two Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors with Different Half-Lives, on Glucose Fluctuation and Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Uoeh, 40(1): 1-9	Nicht E4
(363)	Kushiyama, A.; Kikuchi, T.; Tanaka, K.; Tahara, T.; Takao, T.; Onishi, Y.; Yoshida, Y.; Kawazu, S.Iwamoto, Y.. 2016. Prediction of the effect on antihyperglycaemic action of sitagliptin by plasma active form glucagon-like peptide-1. World Journal of Diabetes, 7(11): 230-238	Nicht E4
(364)	Kusterer, K.; Russmann, H. J.; Voss, B.Bestehorn, K.. 2010. Treatment of type2 diabetes with sitagliptin - A noninterventional study. [German]. Diabetologie und Stoffwechsel, 5(4): 242-250	Nicht E5
(365)	Kusunoki, M.; Sato, D.; Nakamura, T.; Oshida, Y.; Tsutsui, H.; Natsume, Y.; Tsutsumi, K.Miyata, T.. 2015. The Beneficial Effects of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin on Hemoglobin A1c and Serum Lipids in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Drug Research, 66(1): 18-22	Nicht E4
(366)	Kutoh, E.; Hirate, M.Wada, A.. 2015. Distinct glucose-lowering properties in good responders treated with sitagliptin and alogliptin. International Journal of Clinical Practice, 69(11): 1296-1302	Nicht E4
(367)	Kutoh, E.; Wada, A.Terayama, S.. 2016. Teneligliptin, a Chemotype Prolyl-Thiazolidine-Based Novel Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor with Insulin Sensitizing Properties. Clinical Drug Investigation, 36(10): 809-818	Nicht E4
(368)	Kvapil, M.. 2016. The role of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes based on the results of the TECOS study. [Czech]. Kardiologicka Revue, 18(1): 52-54	Nicht E4
(369)	Lafeuille, M. H.; Grittner, A. M.; Gravel, J.; Bailey, R. A.; Martin, S.; Garber, L.; Duh, M. S.Lefebvre, P.. 2015. Economic simulation of canagliflozin and sitagliptin treatment outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control. Journal of Medical Economics, 18(2): 113-125	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(370)	Lage, M. J.; Fabunmi, R.; Boye, K. S.Misurski, D. A.. 2009. Comparison of costs among patients with type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin therapy. Advances in Therapy, 26(2): 217-229	Nicht E4
(371)	Lai, Y. J.; Hu, H. Y.; Chen, H. H.Chou, P.. 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes in Taiwan: A population-based cohort study. Medicine (United States), 94 (43) (no pagination)(e1906)	Nicht E4
(372)	Lando, H. M.; Alattar, M.Dua, A. P.. 2012. Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagonlike peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. Endocrine Practice, 18(4): 472-477	Nicht E4
(373)	Langer, J.; Hunt, B.Valentine, W. J.. 2013. Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes failing metformin monotherapy in the United States. Journal of Managed Care Pharmacy, 19(3): 237-246	Nicht E4
(374)	Lavalle-Gonzalez, F. J.; Eliaschewitz, F. G.; Cerdas, S.; Chacon Mdel, P.; Tong, C.Alba, M.. 2016. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America. Current Medical Research & Opinion, 32(3): 427-39	Nicht E4
(375)	Lavalle-Gonzalez, F. J.; Januszewicz, A.; Davidson, J.; Tong, C.; Qiu, R.; Canovatchel, W.Meininger, G.. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: A randomised trial. Diabetologia, 56(12): 2582-2592	Nicht E4
(376)	Lee, C. S.; Tan, J. H. M.; Sankari, U.; Koh, Y. L. E.Tan, N. C.. 2017. Assessing oral medication adherence among patients with type 2 diabetes mellitus treated with polytherapy in a developed Asian community: A cross-sectional study. BMJ Open, 7 (9) (no pagination)(e016317)	Nicht E4
(377)	Lee, W. C.; Dekoven, M.; Bouchard, J.; Massoudi, M.Langer, J.. 2014. Improved real-world glycaemic outcomes with liraglutide versus other incretin-based therapies in type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(9): 819-826	Nicht E4
(378)	Lee, W. C.; Samyshkin, Y.; Langer, J.Palmer, J. L.. 2012. Long-term clinical and economic outcomes associated with liraglutide versus sitagliptin therapy when added to metformin in the treatment of type 2 diabetes: A CORE diabetes model analysis. Journal of Medical Economics, 15(SUPPL. 2): 28-37	Nicht E4
(379)	Lee, Y. K.; Song, S. O.; Kim, K. J.; Cho, Y.; Choi, Y.; Yun, Y.; Lee, B. W.; Kang, E. S.; Cha, B. S.Lee, H. C.. 2013. Glycemic effectiveness of metformin-based dual-combination therapies with sulphonylurea, pioglitazone, or DPP4-inhibitor in drug-naive Korean type 2 diabetic patients. Diabetes and Metabolism Journal, 37(6): 465-474	Nicht E4
(380)	Leibovitz, E.; Gottlieb, S.; Goldenberg, I.; Gevrielov-Yusim, N.; Matetzky, S.Gavish, D.. 2013. Sitagliptin pretreatment in diabetes patients presenting with acute coronary syndrome: Results from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS). Cardiovascular Diabetology, 12 (1) (no pagination)(53)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(381)	Leiter, L. A.; Carr, M. C.; Stewart, M.; Jones-Leone, A.; Scott, R.; Yang, F.Handelsman, Y.. 2014. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: A randomized phase III study. Diabetes Care, 37(10): 2723-2730	Nicht E4
(382)	Leiter, L. A.; Forst, T.; Polidori, D.; Balis, D. A.; Xie, J.Sha, S.. 2016. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. Diabetes and Metabolism, 42(1): 25-32	Nicht E4
(383)	Leung, M.; Leung, D. Y.Wong, V. W.. 2016. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiac and endothelial function in type 2 diabetes mellitus: A pilot study. Diabetes and Vascular Disease Research, 13(3): 236-243	Nicht E4
(384)	Li, C. J.; Liu, X. J.; Bai, L.; Yu, Q.; Zhang, Q. M.; Yu, P.Yu, D. M.. 2014. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. Diabetology and Metabolic Syndrome, 6 (1) (no pagination)(69)	Nicht E4
(385)	Li, S.; Li, H.; Wang, R.Zhang, J. P.. 2017. The effect of sitagliptin on obese patients with insulin treatment-induced diabetes mellitus. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 21(15): 3490-3495	Nicht E4
(386)	Li, X.; Li, A.; Wu, L.; Wang, F.; Geng, J.; Liu, J.Bai, X.. 2017. Effect of the monotherapy of sitagliptin on glycemic control of patients with type 2 diabetes in different duration. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews, 11(Supplement 2): S821-S825	Nicht E4
(387)	Li, X.; Zhang, Z.Duke, J.. 2014. Glucagon-like peptide 1-based therapies and risk of pancreatitis: A self-controlled case series analysis. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 23(3): 234-239	Nicht E4
(388)	Li, Y.; Li, L.; Ou, M.; Xu, X.; Li, M.Chen, C.. 2015. Impact of sitagliptin on aspirin resistance in patients with Type 2 diabetes mellitus. [Chinese]. Zhong nan da xue xue bao, Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences. 40(11): 1186-1191	Nicht E4
(389)	Liao, K. F.; Lin, C. L.; Lai, S. W.Chen, W. C.. 2016. Sitagliptin use and risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: A population-based case-control study in Taiwan. European Journal of Internal Medicine, 27: 76-79	Nicht E4
(390)	Liao, W. L.; Lee, W. J.; Chen, C. C.; Lu, C. H.; Chen, C. H.; Chou, Y. C.; Lee, I. T.; Sheu, W. H. H.; Wu, J. Y.; Yang, C. F.; Wang, C. H.Tsai, F. J.. 2017. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a Taiwanese population with type 2 diabetes. Oncotarget, 8(11): 18050-18058	Nicht E4
(391)	Lim, S.; An, J. H.; Shin, H.; Khang, A. R.; Lee, Y.; Ahn, H. Y.; Yoon, J. W.; Kang, S. M.; Choi, S. H.; Cho, Y. M.; Park, K. S.Jang, H. C.. 2012. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: The COSMETIC study. Clinical Endocrinology, 77(2): 215-223	Nicht E4
(392)	Lima-Martinez, M. M.; Paoli, M.; Rodney, M.; Balladares, N.; Contreras, M.; D'Marco, L.Iacobellis, G.. 2016. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. Endocrine, 51(3): 448-455	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(393)	Lin, S. Y.; Hsu, W. H.; Lin, C. C.; Lin, C. L.; Tsai, C. H.; Yeh, H. C.; Hsu, C. Y.Kao, C. H.. 2018. Sitagliptin and fractures in type 2 diabetes: A nationwide population-based propensity-matching study. Frontiers in Pharmacology, 9 (JUN) (no pagination)(677)	Nicht E4
(394)	Lind, M.; Matsson, P. O.; Linder, R.; Svenningsson, I.; Jorgensen, L.; Ploug, U. J.; Gydesen, H.; Dorkhan, M.; Larsen, S.Johansson, G.. 2016. Clinical Effectiveness of Liraglutide vs Sitagliptin on Glycemic Control and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Assessment in Sweden. Diabetes Therapy, 7(2): 321-333	Nicht E4
(395)	Linjawi, S.; Sothiratnam, R.; Sari, R.; Andersen, H.; Hiort, L. C.Rao, P.. 2015. The study of once- and twice-daily biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) with sitagliptin, and twice-daily BIAsp 30 without sitagliptin, in patients with type 2 diabetes uncontrolled on sitagliptin and metformin - The Sit2Mix trial. Primary Care Diabetes, 9(5): 370-376	Nicht E4
(396)	Liu, C. T.; Chen, T. H.; Chen, H. H.; Lin, Y. C.Chen, T. W.. 2012. Effect of Sitagliptin on Blood Pressure and Estimated Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients Using an Angiotensin II Receptor Blocker. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 4(6): 334-337	Nicht E4
(397)	Liu, S. C.; Chien, K. L.; Wang, C. H.; Chen, W. C.Leung, C. H.. 2013. Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea. Endocrine Practice, 19(6): 980-988	Nicht E4
(398)	Liu, X.; Mei, T.; Chen, W.Ye, S.. 2017. Comparison of Antidiabetic Medications during the Treatment of Atherosclerosis in T2DM Patients. Mediators of Inflammation, 2017 (no pagination)(5032708)	Nicht E4
(399)	Lovshin, J. A.; Rajasekeran, H.; Lytvyn, Y.; Lovblom, L. E.; Khan, S.; Alemu, R.; Locke, A.; Lai, V.; He, H.; Hittle, L.; Wang, W.; Drucker, D. J.Cherney, D. Z. I.. 2017. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition stimulates distal tubular natriuresis and increases in circulating sdf-1a1-67 in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 40(8): 1073-1081	Nicht E4
(400)	Lovshin, J. A.; Rajasekeran, H.; Lytvyn, Y.; Lovblom, L. E.; Khan, S.; Alemu, R.; Locke, A.; Lai, V.; He, H.; Hittle, L.; Wang, W.; Drucker, D. J.Cherney, D. Z. I.. 2017. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Stimulates Distal Tubular Natriuresis and Increases in Circulating SDF-1[alpha]. Diabetes care, 40(8): 1073-1081	Nicht E4
(401)	Ludvik, B.Daniela, L.. 2011. Efficacy and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. A prospective observational study in Austrian primary care. [German]. Wiener Klinische Wochenschrift, 123(7-8): 235-240	Nicht E4
(402)	MacConell, L.; Gurney, K.; Malloy, J.; Zhou, M.Kolterman, O.. 2015. Safety and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: An integrated analysis of 4,328 patients. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 8: 241-253	Nicht E4
(403)	Machado-Duque, M. E.; Ramirez-Riveros, A. C.Machado-Alba, J. E.. 2017. Effectiveness and clinical inertia in patients with antidiabetic therapy. International Journal of Clinical Practice, 71 (6) (no pagination)(e12954)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(404)	Maeda, H.; Kubota, A.; Kanamori, A.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2013. Long-term efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes (ASSET-K1) to a target of HbA<inf>1c</inf>>7%. Journal of Endocrinological Investigation, 36(8): 568-573	Nicht E4
(405)	Maeda, H.; Kubota, A.; Kanamori, A.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2015. Effects of sitagliptin on the serum creatinine in Japanese type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 108(3): e42-e45	Nicht E4
(406)	Maeda, H.; Kubota, A.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2012. The safety, efficacy and predictors for HbA1c reduction of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 95(1): e20-e22	Nicht E4
(407)	Majumdar, S. R.; Josse, R. G.; Lin, M.Eurich, D. T.. 2016. Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 101(5): 1963-1969	Nicht E4
(408)	Makdissi, A.; Ghanim, H.; Vora, M.; Green, K.; Abuaysheh, S.; Chaudhuri, A.; Dhindsa, S.Dandona, P.. 2012. Sitagliptin exerts an antinflammatory action. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 97(9): 3333-3341	nicht E4
(409)	Malloy, J.; Meloni, A.Han, J.. 2013. Efficacy and tolerability of exenatide once weekly versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective analysis of pooled clinical trial data. Postgraduate medicine, 125(3): 58-67	nicht E4
(410)	Mamtora, S.; Sandinha, T.; Carey, P. E.Steel, D. H. W.. 2017. Optimizing Medical Management in Patients with Sight-Threatening Diabetic Retinopathy. Ophthalmology and Therapy, 6(1): 105-114	Nicht E2
(411)	Mamza, J.; Mehta, R.; Donnelly, R.Idris, I.. 2015. Comparative Efficacy of Adding Sitagliptin to Metformin, Sulfonylurea or Dual Therapy: A Propensity Score-Weighted Cohort Study. Diabetes Therapy, 6(2): 213-226	Nicht E4
(412)	Mamza, J.; Mehta, R.; Donnelly, R.Idris, I.. 2016. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: A retrospective cohort study. Annals of Medicine, 48(4): 224-234	Nicht E4
(413)	Manda, N.. 2015. Influence on HbAlc control with sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes : Sitagliptin Hokkaido investigation in Japanese patients with type II diabetes (SHIP II) study. [Japanese]. Therapeutic Research, 36(12): 1189-1197	Nicht E4
(414)	Marfella, R.; Barbieri, M.; Grella, R.; Rizzo, M. R.; Nicoletti, G. F.Paolisso, G.. 2010. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. Journal of Diabetes and its Complications, 24(2): 79-83	Nicht E4
(415)	Marso, S. P.; Hardy, E.; Han, J.; Wang, H.Chilton, R. J.. 2018. Changes in Heart Rate Associated with Exenatide Once Weekly: Pooled Analysis of Clinical Data in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 03: 03	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(416)	Maruhashi, T.; Higashi, Y.; Kihara, Y.; Yamada, H.; Sata, M.; Ueda, S.; Odawara, M.; Terauchi, Y.; Dai, K.; Ohno, J.; Iida, M.; Sano, H.; Tomiyama, H.; Inoue, T.; Tanaka, A.; Murohara, T.; Node, K.; Ajioka, M.; Aoyama, T.; Babazono, T.; Bando, Y. K.; Daida, H.; Fukui, J.; Hamano, K.; Hashimoto, S.; Hayashi, K.; Hirano, T.; Horibe, H.; Ibaraki, K.; Iino, T.; Iino, K.; Ito, H.; Ishibashi, Y.; Ishiguro, Y. S.; Yasu, T.; Ishihara, M.; Ishiki, R.; Ishizu, T.; Ito, M.; Iwama, Y.; Izawa, H.; Kaku, K.; Kamiya, H.; Kan, K.; Kashihara, N.; Kimura, A.; Kishimoto, I.; Kitagawa, K.; Kitakaze, M.; Kitano, T.; Kizaki, Y.; Kohara, K.; Koiwaya, H.; Kondo, T.; Kosaka, T.; Kuriyama, N.; Kuroki, S.; Maemura, K.; Masuzaki, H.; Matsuhisa, M.; Miwa, K.; Miwa, T.; Yasuoka, C.; Miyazaki, T.; Mori, K.; Mune, T.; Nakadaira, I.; Nakamura, M.; Nakashima, Y.; Nakayama, M.; Nanasato, M.; Nitta, K.; Oguma, Y.; Ohmura, H.; Okubo, S.; Oyama, J. I.; Yamamoto, H.; Ri, S.; Sadamatsu, K.; Saitoh, M.; Sakakibara, M.; Sato, Y.; Shibata, Y.; Shigeta, T.; Shimada, K.; Somura, F.; Takei, T.; Tanaka, T.; Tanioka, Y.; Terasawa, A.; Tsujii, M.; Tsuruoka, S.; Tsutsui, H.; Umeda, H.; Urashima, M.; Watanabe, H.; Yamada, T.; Watarai, M.; Yamashina, A.; Yamashita, K.Yokoi, K.. 2016. Long-term effect of sitagliptin on endothelial function in type 2 diabetes: A sub-analysis of the PROLOGUE study. Cardiovascular Diabetology, 15 (1) (no pagination)(134)	Nicht E4
(417)	Masuda, D.; Kobayashi, T.; Sairyou, M.; Hanada, H.; Ohama, T.; Koseki, M.; Nishida, M.; Maeda, N.; Kihara, S.; Minami, T.; Yanagi, K.; Sakata, Y.Yamashita, S.. 2017. Effects of a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (GLORIA Trial). Journal of Atherosclerosis & Thrombosis, 02: 02	Nicht E4
(418)	Masuda, D.; Kobayashi, T.; Sairyou, M.; Hanada, H.; Ohama, T.; Koseki, M.; Nishida, M.; Maeda, N.; Kihara, S.; Minami, T.; Yanagi, K.; Sakata, Y.Yamashita, S.. 2018. Effects of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin on glycemic control and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus (GLORIA trial). Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 25(6): 512-520	Nicht E4
(419)	Mathieu, C.; Shankar, R. R.; Lorber, D.; Umpierrez, G.; Wu, F.; Xu, L.; Golm, G. T.; Latham, M.; Kaufman, K. D.Engel, S. S.. 2015. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. Diabetes Therapy, 6(2): 127-142	Nicht E4
(420)	Matsubara, J.; Sugiyama, S.; Akiyama, E.; Iwashita, S.; Kurokawa, H.; Ohba, K.; Maeda, H.; Fujisue, K.; Yamamoto, E.; Kaikita, K.; Hokimoto, S.; Jinnouchi, H.Ogawa, H.. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. Circulation Journal, 77(5): 1337-1344	Nicht E4
(421)	Matsuda, S.; Tam, T.; Singh, R. P.; Kaiser, P. K.; Petkovsek, D.; Zanella, M. T.Ehlers, J. P.. 2015. Impact of Insulin Treatment in Diabetic Macular Edema Therapy in Type 2 Diabetes. Canadian Journal of Diabetes, 39(1): 73-77	Nicht E2
(422)	Matsuhashi, T.; Sano, M.; Fukuda, K.; Kohsaka, S.Suzuki, Y.. 2012. Sitagliptin counteracts seasonal fluctuation of glycemic control. World Journal of Diabetes, 3(6): 118-122	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(423)	Matsui, M.; Takahashi, Y.; Takebe, N.; Takahashi, K.; Nagasawa, K.; Honma, H.; Oda, T.; Ono, M.; Nakagawa, R.; Sasai, T.; Togashi, H.; Hangai, M.; Kajiwara, T.; Taneichi, H.; Ishigaki, Y.Satoh, J.. 2015. Response to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin-6 promoter region under a certain level of physical activity. Journal of Diabetes Investigation, 6(2): 173-181	Nicht E4
(424)	Matsushima, Y.; Takeshita, Y.; Kita, Y.; Otoda, T.; Kato, K.; Toyama-Wakakuri, H.; Akahori, H.; Shimizu, A.; Hamaguchi, E.; Nishimura, Y.; Kanamori, T.; Kaneko, S.Takamura, T.. 2016. Pleiotropic effects of sitagliptin versus voglibose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled via diet and/or a single oral antihyperglycemic agent: a multicenter, randomized trial. BMJ Open Diabetes Research & Care, 4(1): e000190	Nicht E4
(425)	McCormick, L. M.; Kydd, A. C.; Read, P. A.; Ring, L. S.; Bond, S. J.; Hoole, S. P.Dutka, D. P.. 2014. Chronic Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition With Sitagliptin Is Associated With Sustained Protection Against Ischemic Left Ventricular Dysfunction in a Pilot Study of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. Circulation: Cardiovascular Imaging, 7(2): 274-281	Nicht E4
(426)	McFarland, M. S.; Cross, L. B.; Gross, B.; Gentry, C.; Tunney, J.Patel, U. P.. 2009. Drug use evaluation of sitagliptin dosing by pharmacist versus nonpharmacist clinicians in an internal medicine department of a private physician-owned multispecialty clinic. Journal of Managed Care Pharmacy, 15(7): 563-567	Nicht E4
(427)	McFarland, M. S.; Markley, B. M.; Zhang, P.Hudson, J. Q.. 2012. Evaluation of Modification of Diet in Renal Disease Study and Cockcroft-Gault equations for sitagliptin dosing. Journal of Nephrology, 25(4): 515-22	Nicht E4
(428)	McGovern, A.; Hinton, W.; Calderara, S.; Munro, N.; Whyte, M.de Lusignan, S.. 2018. A Class Comparison of Medication Persistence in People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. Diabetes Therapy, 9(1): 229-242	Nicht E4
(429)	McGuire, D. K.; Van De Werf, F.; Armstrong, P. W.; Standl, E.; Koglin, J.; Green, J. B.; Bethel, M. A.; Cornel, J. H.; Lopes, R. D.; Halvorsen, S.; Ambrosio, G.; Buse, J. B.; Josse, R. G.; Lachin, J. M.; Pencina, M. J.; Garg, J.; Lokhnygina, Y.; Holman, R. R.Peterson, E. D.. 2016. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiology, 1(2): 126-135	Nicht E4
(430)	Meguro, S.; Kawai, T.; Matsuhashi, T.; Sano, M.; Fukuda, K.; Itoh, H.Suzuki, Y.. 2014. Basal-supported oral therapy with sitagliptin counteracts rebound hyperglycemia caused by GLP-1 tachyphylaxis. International Journal of Endocrinology, 2014 (no pagination)(927317)	Nicht E4
(431)	Mellander, A.; Billger, M.; Johnsson, E.; Traff, A. K.; Yoshida, S.Johnsson, K.. 2016. Hypersensitivity Events, Including Potentially Hypersensitivity-Related Skin Events, with Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. Clinical Drug Investigation, 36(11): 925-933	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(432)	Meloni, A. R.; DeYoung, M. B.; Han, J.; Best, J. H.Grimm, M.. 2013. Treatment of patients with type 2 diabetes with exenatide once weekly versus oral glucose-lowering medications or insulin glargine: Achievement of glycemic and cardiovascular goals. Cardiovascular Diabetology, 12 (1) (no pagination)(48)	Nicht E4
(433)	Meyers, J. L.; Candrilli, S. D.Kovacs, B.. 2011. Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database: Rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment. Postgraduate Medicine, 123(3): 133-143	Nicht E4
(434)	Mezquita-Raya, P.; Reyes-Garcia, R.; Moreno-Perez, O.; Escalada-San Martin, J.; Angel Rubio Herrera, M.Lopez de la Torre Casares, M.. 2015. Clinical Effects of Liraglutide in a Real-World Setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. Diabetes Therapy, 6(2): 173-185	Nicht E4
(435)	Mikada, A.; Narita, T.; Yokoyama, H.; Yamashita, R.; Horikawa, Y.; Tsukiyama, K.Yamada, Y.. 2014. Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. "The MASTER randomized, controlled trial". Diabetes Research and Clinical Practice, 106(3): 538-547	Nicht E4
(436)	Miller, S.; Krumins, T.; Zhou, H.; Huyck, S.; Johnson, J.; Golm, G.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2018. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 08: 08	Nicht E4
(437)	Milligan, F. J.; Krentz, A. J.Sinclair, A. J.. 2011. Diabetes medication patient safety incident reports to the National Reporting and Learning Service: The care home setting. Diabetic Medicine, 28(12): 1537-1540	Nicht E4
(438)	Min, T.; Davies, G. I.; Rice, S.; Chess, J.Stephens, J. W.. 2018. Treatment choices for the glycaemic management of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: Analysis of the SAIL patient linked dataset. Diabetes & Metabolic Syndrome, 12(2): 123-127	Nicht E4
(439)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Gosho, M.; Ishii, H.; Shimomura, I.Watada, H.. 2017. The Influence of Sitagliptin on Treatment-Related Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Treatment: A Prespecified Sub-Analysis. Diabetes Therapy, 8(3): 693-704	Nicht E4
(440)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2017. Dose-Dependent Effect of Sitagliptin on Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Treatment: A Post Hoc Analysis. Diabetes Therapy, 8(5): 1135-1146	Nicht E4
(441)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2017. The Effect of Sitagliptin on the Regression of Carotid Intima-Media Thickening in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation. International Journal of Endocrinology, 2017 (no pagination)(1925305)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(442)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Kuribayashi, N.; Osonoi, T.; Kaneto, H.; Kosugi, K.; Umayahara, Y.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2017. Relationship between frequency of hypoglycemic episodes and changes in carotid atherosclerosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Scientific Reports, 7: 39965	Nicht E4
(443)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Onuma, T.; Kuribayashi, N.; Osonoi, T.; Kaneto, H.; Kosugi, K.; Umayahara, Y.; Yamamoto, T.; Matsumoto, K.; Yokoyama, H.; Tsugawa, M.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2014. Rationale, design, and baseline characteristics of a clinical trial for prevention of atherosclerosis in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus using DPP-4 inhibitor: The Sitagliptin Preventive study of Intima-media thickness Evaluation (SPIKE). Diabetology and Metabolic Syndrome, 6 (1) (no pagination)(35)	Nicht E4
(444)	Mita, T.; Katakami, N.; Shiraiwa, T.; Yoshii, H.; Onuma, T.; Kuribayashi, N.; Osonoi, T.; Kaneto, H.; Kosugi, K.; Umayahara, Y.; Yamamoto, T.; Matsumoto, K.; Yokoyama, H.; Tsugawa, M.; Gosho, M.; Shimomura, I.Watada, H.. 2016. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): A randomized controlled trial. Diabetes Care, 39(3): 455-464	Nicht E4
(445)	Mitchell, B. D.; Eby, E. L.Lage, M. J.. 2013. Glycemic control and the first use of oral antidiabetic agents among patients with type 2 diabetes mellitus. Current Medical Research and Opinion, 29(12): 1587-1597	Nicht E2
(446)	Mizuno, S.. 2017. Clinical efficacy of high dose sitagliptin: Change on blood glucose and laboratory data after the switching to sitagliptin (100 mg/day) from vildagliptin (100 mg/day) in patients with type 2 diabetes. [Japanese]. Therapeutic Research, 38(4): 401-407	Nicht E4
(447)	Mohammedi, K.. 2016. Results of the TECOS study. Medecine des Maladies Metaboliques, 10(3 Supplement1): 87-88	Nicht E4
(448)	Mohan Dallumal, R.; Chua, S. S.; Wu, D. B.Vethakkan, S. R.. 2015. Sitagliptin: Is It Effective in Routine Clinical Practice?. International Journal of Endocrinology Print, 2015: 950571	Nicht E4
(449)	Mohan, V.; Yang, W.; Son, H. Y.; Xu, L.; Noble, L.; Langdon, R. B.; Amatruda, J. M.; Stein, P. P.Kaufman, K. D.. 2009. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. Diabetes Research and Clinical Practice, 83(1): 106-116	Nicht E4
(450)	Monami, M.; Ragghianti, B.; Zannoni, S.; Vitale, V.; Nreu, B.Mannucci, E.. 2016. Identification of predictors of response to basal insulin and DPP4 inhibitors in patients with type 2 diabetes failing to other therapies. Acta Diabetologica, 53(1): 35-40	Nicht E4
(451)	Monnier, L.; Colette, C.; Comenducci, A.; Vallee, D.Dejager, S.. 2012. Add-on therapies to metformin in type 2 diabetes: What modulates the respective decrements in postprandial and basal glucose? Diabetes Technology and Therapeutics, 14(10): 943-950	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(452)	Monnier, L.; Dejager, S.; Serusclat, P.; Petit, C.; Valensi, P.; Huet, D.; Raccah, D.; Colette, C.; Quere, S.Guerci, B.. 2014. Vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Are they equivalent? Results of the OPTIMA study. [French]. Medecine des Maladies Metaboliques, 8(4): 415-422	Nicht E4
(453)	Montilla, S.; Marchesini, G.; Sammarco, A.; Trotta, M. P.; Siviero, P. D.; Tomino, C.; Melchiorri, D.; Pani, L.Group, A. A.-d. M.. 2014. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases, 24(12): 1346-53	Nicht E4
(454)	Morgan, C. L.; Mukherjee, J.; Jenkins-Jones, S.; Holden, S. E.Currie, C. J.. 2014. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: Association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(10): 977-983	Nicht E4
(455)	Mori, H.; Okada, Y.; Arao, T.Tanaka, Y.. 2014. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation, 5(3): 313-319	Nicht E4
(456)	Mori, Y.; Taniguchi, Y.; Matsuura, K.; Sezaki, K.; Yokoyama, J.Utsunomiya, K.. 2011. Effects of sitagliptin on 24-H glycemic changes in japanese patients with type 2 diabetes assessed using continuous glucose monitoring. Diabetes Technology and Therapeutics, 13(7): 699-703	Nicht E4
(457)	Mori, Y.; Taniguchi, Y.; Miyazaki, S.; Yokoyama, J.Utsunomiya, K.. 2013. Effects of add-on treatment with sitagliptin on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy. Diabetes Technology and Therapeutics, 15(3): 237-240	Nicht E4
(458)	Moriwaki, K.; Takeuchi, T.; Fujimoto, N.; Sawai, T.; Sato, Y.; Kumagai, N.; Masuda, J.; Nakamori, S.; Ishida, M.; Yamada, N.; Nakamura, M.; Sakuma, H.; Ito, M.Dohi, K.. 2018. Effect of Sitagliptin on Coronary Flow Reserve Assessed by Magnetic Resonance Imaging in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. Circulation Journal, 12: 12	Nicht E4
(459)	Moses, R. G.; Round, E.; Shentu, Y.; Golm, G. T.; O'Neill E, A.; Gantz, I.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2016. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. Journal of Diabetes.,	Nicht E4
(460)	Mostafa, S. A.; Coleman, R. L.; Agbaje, O. F.; Gray, A. M.; Holman, R. R.Bethel, M. A.. 2018. Modelling incremental benefits on complications rates when targeting lower HbA<inf>1c</inf> levels in people with Type 2 diabetes and cardiovascular disease. Diabetic Medicine, 35(1): 72-77	Nicht E8
(461)	Moulton, C. D.; Pickup, J. C.; Amiel, S. A.; Winkley, K.Ismail, K.. 2016. Investigating incretin-based therapies as a novel treatment for depression in type 2 diabetes: Findings from the South London Diabetes (SOUL-D) Study. Primary Care Diabetes, 10(2): 156-159	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(462)	Muller, C.; Dimitrov, Y.; Imhoff, O.; Richter, S.; Ott, J.; Krummel, T.; Bazin-Kara, D.; Chantrel, F.Hannedouche, T.. 2016. Oral antidiabetics use among diabetic type 2 patients with chronic kidney disease. Do nephrologists take account of recommendations?. Journal of Diabetes and its Complications, 30(4): 675-680	Nicht E4
(463)	Murakami, I.. 2014. Effects of bidirectional switching in sitagliptin, vildagliptin and alogliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus. [Japanese]. Therapeutic Research, 35(3): 305-311	Nicht E4
(464)	Murakami, I.. 2015. Long-term efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. [Japanese]. Therapeutic Research, 36(6): 593-600	Nicht E4
(465)	Murakami, K.. 2011. Effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. [Japanese]. Therapeutic Research, 32(3): 383-388	Nicht E4
(466)	Murakami, T.; Nambu, T.; Kato, T.; Matsuda, Y.; Yonemitsu, S.; Muro, S.Oki, S.. 2015. Add-on treatment with mitiglinide improves residual postprandial hyperglycemia in type 2 diabetic patients receiving the combination therapy with insulin glargine and sitagliptin. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 235(4): 255-260	Nicht E4
(467)	Muscelli, E.; Casolaro, A.; Gastaldelli, A.; Mari, A.; Seghieri, G.; Astiarraga, B.; Chen, Y.; Alba, M.; Holst, J.Ferrannini, E.. 2012. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 97(8): 2818-2826	Nicht E4
(468)	Muscelli, E.; Frascerra, S.; Casolaro, A.; Baldi, S.; Mari, A.; Gall, W.; Cobb, J.Ferrannini, E.. 2014. The amino acid response to a mixed meal in patients with type 2 diabetes: Effect of sitagliptin treatment. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(11): 1140-1147	Nicht E4
(469)	Mushtaq, S.; Rawheena Mayee, K.; Amreen, S.; Satyanarayana, V.; Yerramilli, A.Ramakrishnan, S.. 2014. A study on the current prescribing patterns of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a multi speciality hospital outpatient setting. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 7(SUPPL. 2): 134-136	Nicht E4
(470)	Muthukrishnan, J.; Dawra, S.; Marwaha, V.; Bishnoi, J. S.Narayanan, C. S.. 2012. Diabetes mellitus in the young: Gliptins or sulfonylurea after metformin?. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 16(Suppl 2): S474-6	Nicht E4
(471)	Nakagami, T.; Ide, R.; Iwasaki, N.; Ogata, M.; Oya, J.; Osawa, M.; Tanaka, N.; Takaike, H.; Sato, A.; Miura, J.Uchigata, Y.. 2013. Evaluation of add-on therapy of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes under insulin therapy. Diabetology International, 5(3): 187-197	Nicht E4
(472)	Nakamura, K.; Oe, H.; Kihara, H.; Shimada, K.; Fukuda, S.; Watanabe, K.; Takagi, T.; Yunoki, K.; Miyoshi, T.; Hirata, K.; Yoshikawa, J.Ito, H.. 2014. DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study. Cardiovascular Diabetology, 13 (1) (no pagination)(110)	Nicht E4
(473)	Nakamura, T.; Iwanaga, Y.; Miyaji, Y.; Nohara, R.; Ishimura, T.; Miyazaki, S.Sitagliptin Registry Kinki Cardiologists' Study, I.. 2016. Cardiovascular efficacy of sitagliptin in patients with diabetes at high risk of cardiovascular disease: a 12-month follow-up. Cardiovascular Diabetology, 15: 54	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(474)	Narushima, D.; Kawasaki, Y.; Takamatsu, S.Yamada, H.. 2016. Adverse events associated with incretin-based drugs in Japanese spontaneous reports: A mixed effects logistic regression model. PeerJ, 2016 (3) (no pagination)(1753)	Nicht E4
(475)	Natali, A.; Nesti, L.; Fabiani, I.; Calogero, E.Di Bello, V.. 2017. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: Rationale and design of the EMPA-HEART trial. Cardiovascular Diabetology, 16 (1) (no pagination)(130)	Nicht E4
(476)	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 approaches in diabetes: A comparative effectiveness study (GRADE). Diabetes Care, 36(8): 2254-2261	Nicht E4
(477)	Nauck, M.; Weinstock, R. S.; Umpierrez, G. E.; Guerci, B.; Skrivanek, Z.Milicevic, Z.. 2014. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care, 37(8): 2149-2158	Nicht E4
(478)	Nauck, M. A.; Frossard, J. L.; Barkin, J. S.; Anglin, G.; Hensley, I. E.; Harper, K. D.Milicevic, Z.. 2017. Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide. Diabetes Care, 40(5): 647-654	Nicht E4
(479)	Nauck, M. A.; Kahle, M.; Baranov, O.; Deacon, C. F.Holst, J. J.. 2016. Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism, (pagination)	Nicht E4
(480)	Nauck, M. A.; Meininger, G.; Sheng, D.; Terranella, L.; Stein, P. P.Sitagliptin Study, G.. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, Obesity & Metabolism, 9(2): 194-205	Nicht E4
(481)	Navar, A. M.; Gallup, D. S.; Lokhnygina, Y.; Green, J. B.; McGuire, D. K.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Engel, S. S.; Lachin, J. M.; Standl, E.; Van De Werf, F.; Holman, R. R.Peterson, E. D.. 2017. Hypertension Control in Adults with Diabetes Mellitus and Recurrent Cardiovascular Events: Global Results from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin. Hypertension, 70(5): 907-914	Nicht E4
(482)	Neumiller, J. J.Hirsch, I. B.. 2015. Management of hyperglycemia in diabetic kidney disease. Diabetes Spectrum, 28(3): 214-219	Nicht E4
(483)	Nicolle, L. E.; Capuano, G.; Fung, A.Usiskin, K.. 2014. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Postgraduate Medicine, 126(1): 7-17	Nicht E4
(484)	Nicolle, L. E.; Capuano, G.; Ways, K.Usiskin, K.. 2012. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. Current Medical Research and Opinion, 28(7): 1167-1171	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(485)	Nigam, S.; Virdi, N. S.; Daskiran, M.; Kozma, C. M.; Paris, A.Dickson, W. M.. 2012. Association between sitagliptin adherence and self-monitoring of blood glucose. Journal of Diabetes Science and Technology, 6(3): 555-562	Nicht E4
(486)	Nilsson, A. G.; Sundh, D.; Johansson, L.; Nilsson, M.; Mellstrom, D.; Rudang, R.; Zoulakis, M.; Wallander, M.; Darelid, A.Lorentzon, M.. 2017. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Better Bone Microarchitecture But Lower Bone Material Strength and Poorer Physical Function in Elderly Women: A Population-Based Study. Journal of Bone and Mineral Research, 32(5): 1062-1071	Nicht E4
(487)	Nishimura, A.; Usui, S.; Kumashiro, N.; Uchino, H.; Yamato, A.; Yasuda, D.; Nagasawa, K.; Okubo, M.; Mori, Y.Hirose, T.. 2016. Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized 24-week open-label clinical trial. Endocrine Journal, 63(12): 1087-1098	Nicht E4
(488)	Nishimura, T.; Meguro, S.; Sekioka, R.; Tanaka, K.; Saisho, Y.; Irie, J.; Tanaka, M.; Kawai, T.Itoh, H.. 2015. A reduction of HbAs1c after 3 months predicts 2-year responsiveness to sitagliptin treatment. Internal Medicine, 54(23): 2981-2989	Nicht E4
(489)	Nishimura, T.; Meguro, S.; Sekioka, R.; Tanaka, K.; Saisho, Y.; Irie, J.; Tanaka, M.; Kawai, T.Itoh, H.. 2015. C-peptide immunoreactivity index is associated with improvement of HbA1c: 2-Year follow-up of sitagliptin use in patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 108(3): 441-447	Nicht E4
(490)	Niswender, K.; Pi-Sunyer, X.; Buse, J.; Jensen, K. H.; Toft, A. D.; Russell-Jones, D.Zinman, B.. 2013. Weight change with liraglutide and comparator therapies: An analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(1): 42-54	Nicht E4
(491)	Nogueira, K. C.; Furtado, M.; Fukui, R. T.; Correia, M. R.; Dos Santos, R. F.; Andrade, J. L.Rossi da Silva, M. E.. 2014. Left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-a pilot study. Diabetology & metabolic syndrome, 6(1): 103	Nicht E4
(492)	Nomoto, H.; Kimachi, K.; Miyoshi, H.; Kameda, H.; Cho, K. Y.; Nakamura, A.; Nagai, S.; Kondo, T.Atsumi, T.. 2017. Effects of 50 mg vildagliptin twice daily vs. 50 mg sitagliptin once daily on blood glucose fluctuations evaluated by long-term self-monitoring of blood glucose. Endocrine Journal, 64(4): 417-424	Nicht E4
(493)	Nomoto, H.; Miyoshi, H.; Furumoto, T.; Oba, K.; Tsutsui, H.; Inoue, A.; Atsumi, T.; Manda, N.; Kurihara, Y.; Aoki, S.Group, S. S.. 2016. A Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Sitagliptin and Glimepiride on Endothelial Function and Metabolic Parameters: Sapporo Athero-Incretin Study 1 (SAIS1). PLoS ONE [Electronic Resource], 11(10): e0164255	Nicht E4
(494)	Nonaka, K.; Kakikawa, T.; Sato, A.et al.. 2006. Twelve-week efficacy and tolerability of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, in Japanese patients with T2DM. Diabetes, 55(suppl 1)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(495)	Nonaka, K.; Kakikawa, T.; Sato, A.; Okuyama, K.; Fujimoto, G.; Kato, N.; Suzuki, H.; Hirayama, Y.; Ahmed, T.; Davies, M. J.Stein, P. P.. 2008. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 79(2): 291-298	Nicht E4
(496)	Nonaka, K.; Tsubouchi, H.; Okuyama, K.; Fukao, Y.; Johnson-Levonas, A. O.Amatruda, J. M.. 2009. Effects of once-daily sitagliptin on 24-h glucose control following 4 weeks of treatment in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme, 41(3): 232-237	Nicht E4
(497)	Nozue, T.; Fukui, K.; Koyama, Y.; Fujii, H.; Kunishima, T.; Hikita, H.; Hibi, K.; Miyazawa, A.Michishita, I.. 2016. Effects of sitagliptin on coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes-a serial integrated backscatter-intravascular ultrasound study. American Journal of Cardiovascular Disease, 6(4): 153-162	Nicht E4
(498)	Nunes, J. P. L.; Melao, F.; Godinho, A. R.; Rodrigues, J. D.Maciel, M. J.. 2017. Antidiabetic therapy at admission and survival in diabetic patients with acute myocardial infarction. Porto Biomedical Journal, 2(4): 111-114	Nicht E4
(499)	Nunez, D. J.; Bush, M. A.; Collins, D. A.; McMullen, S. L.; Gillmor, D.; Apseloff, G.; Atiee, G.; Corsino, L.; Morrow, L.Feldman, P. L.. 2014. Gut hormone pharmacology of a novel GPR119 agonist (GSK1292263), metformin, and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Results from two randomized studies. PLoS ONE, 9 (4) (no pagination)(e92494)	Nicht E4
(500)	Nunez, D. J.; Yao, X.; Lin, J.; Walker, A.; Zuo, P.; Webster, L.; Krug-Gourley, S.; Zamek-Gliszczynski, M. J.; Gillmor, D. S.Johnson, S. L.. 2016. Glucose and lipid effects of the ileal apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor GSK2330672: double-blind randomized trials with type 2 diabetes subjects taking metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(7): 654-662	Nicht E4
(501)	Nyeland, M. E.; Ploug, U. J.; Richards, A.; Garcia Alvarez, L.; Demuth, D.; Muthutantri, A.; Skovgaard, R.Evans, M.. 2015. Evaluation of the effectiveness of liraglutide and sitagliptin in type 2 diabetes: A retrospective study in UK primary care. International Journal of Clinical Practice, 69(3): 281-291	Nicht E4
(502)	Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Fung, A.; Mayer, C.; Capuano, G.; Ways, K.Usiskin, K.. 2014. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of clinical studies. Current Medical Research and Opinion, 30(6): 1109-1119	Nicht E4
(503)	Nyirjesy, P.; Zhao, Y.; Ways, K.Usiskin, K.. 2012. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Current Medical Research and Opinion, 28(7): 1173-1178	Nicht E4
(504)	Odawara, M.; Kadowaki, T.; Tajima, N.; Nishii, M.; Taniguchi, T.Ferreira, J. C. A.. 2011. Long-term safety, tolerability, and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetology International, 2(2): 94-105	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(505)	Oe, H.; Nakamura, K.; Kihara, H.; Shimada, K.; Fukuda, S.; Takagi, T.; Miyoshi, T.; Hirata, K.; Yoshikawa, J.Ito, H.. 2015. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. Cardiovascular diabetology, 14: 83	Nicht E4
(506)	Ogawa, S.; Ishiki, M.; Nako, K.; Okamura, M.; Senda, M.; Mori, T.Ito, S.. 2011. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. The Tohoku journal of experimental medicine, 223(2): 133-135	Nicht E4
(507)	Ogawa, S.; Okawa, Y.; Sawada, K.; Goto, Y.; Fukaya, S.Suzuki, T.. 2016. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients undergoing bypass surgery. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals, 24(9): 863-867	Nicht E4
(508)	Oh, T. J.; Jung, H. S.; Bae, J. H.; Kim, Y. G.; Cho, Y. M.; Park, K. S.Kim, S. Y.. 2013. Clinical characteristics of the responders to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Korean subjects with type 2 diabetes. Journal of Korean Medical Science, 28(6): 881-887	Nicht E4
(509)	Ohira, M.; Yamaguchi, T.; Saiki, A.; Ban, N.; Kawana, H.; Nagayama, D.; Nagumo, A.; Murano, T.; Shirai, K.Tatsuno, I.. 2014. Metformin reduces circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in type 2 diabetes mellitus. Clinical and investigative medicine, Medecine clinique et experimentale. 37(4): E243-E251	Nicht E4
(510)	Ohki, T.; Isogawa, A.; Iwamoto, M.; Ohsugi, M.; Yoshida, H.; Toda, N.; Tagawa, K.; Omata, M.Koike, K.. 2012. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. The Scientific World Journal, 2012 (no pagination)(496453)	Nicht E4
(511)	Ohkura, T.; Fujioka, Y.; Sumi, K.; Nakanishi, R.; Shiochi, H.; Yamamoto, N.; Matsuzawa, K.; Izawa, S.; Ohkura, H.; Kato, M.; Taniguchi, S.Yamamoto, K.. 2014. Sitagliptin Improves the Impaired Acute Insulin Response during a Meal Tolerance Test in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Small-Scale Real-World Study. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 5(1): 285-97	Nicht E4
(512)	Ohmura, H.; Mita, T.; Taneda, Y.; Sugawara, M.; Funayama, H.; Matsuoka, J.; Watada, H.; Daida, H.Investigators, S.-J. S.. 2015. Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 7(4): 211-9	Nicht E4
(513)	Ohta, A.; Ohshige, T.; Sakai, K.; Nakamura, Y.; Tenjin, A.; Tsukiyama, S.; Terashima, Y.; Matsubara, F.; Kawata, T.; Nagai, Y.Tanaka, Y.. 2013. Comparison of the hypoglycemic effect of sitagliptin versus the combination of mitiglinide and voglibose in drug-naive Japanese patients with type 2 diabetes. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 14(17): 2315-2322	Nicht E4
(514)	Okada, K.; Yagyu, H.; Kotani, K.; Yamazaki, H.; Ozaki, K.; Takahashi, M.; Nagashima, S.; Osuga, J.Ishibashi, S.. 2013. Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Journal, 60(7): 913-22	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(515)	Okayama, N.; Imaeda, K.; Kato, T.; Iwase, S.; Ohguchi, H.; Joh, T.; Hayashi, Y.; Akao, M.; Ogawa, K.; Hachiya, M.; Hattori, R.; Kimura, R.; Yasui, S.; Ando, M.; Jinno, Y.; Takahashi, N.; Shimizu, M.Miyachi, N.. 2013. Predictive clinical characteristics for the efficacy of vildagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter study. Diabetology International, 4(3): 179-185	Nicht E4
(516)	Olansky, L.; Reasner, C.; Seck, T. L.; Williams-Herman, D. E.; Chen, M.; Terranella, L.; Mehta, A.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2011. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(9): 841-849	Nicht E4
(517)	Ommen, E. S.; Xu, L.; O'Neill, E. A.; Goldstein, B. J.; Kaufman, K. D.Engel, S. S.. 2015. Comparison of Treatment with Sitagliptin or Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Mild Renal Impairment: A Post Hoc Analysis of Clinical Trials. Diabetes Therapy, 6(1): 29-40	Nicht E4
(518)	Omori, Y.; Yanagisawa, K.; Sato, A.Uchigata, Y.. 2017. The importance of nonstop treatment after delivery for pregnant women with type 2 diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 33 (3) (no pagination)(e2860)	Nicht E4
(519)	Omoto, S.; Taniura, T.; Nishizawa, T.; Tamaki, T.; Shouzu, A.Nomura, S.. 2015. Anti-atherosclerotic effects of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 8: 339-345	Nicht E4
(520)	Onishi, K.. 2011. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes accompanied with cardiovascular disease. [Japanese]. Therapeutic Research, 32(6): 835-840	Nicht E4
(521)	Onishi, K.; Dohi, K.; Kitamura, T.; Nakamura, M.Ito, M.. 2010. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes accompanied with cardiovascular disease. [Japanese]. Therapeutic Research, 31(9): 1293-1299	Nicht E4
(522)	Oskola, E. V.; Shubina, A. T.; Zairova, A. R.; Andreevskaya, M. V.; Bogieva, R. M.; Bolotina, M. G.; Rogoza, A. N.Karpov, Y. A.. 2015. Assessment of sitagliptin influence on arterial wall stiffness, renal function and renal circulation in cardiovscular patients with decompensated type 2 diabetes. Russian Journal of Cardiology, 119(3): 64-71	Nicht E4
(523)	Osonoi, T.; Saito, M.; Tamasawa, A.; Ishida, H.Osonoi, Y.. 2014. Effects of sitagliptin or mitiglinide as an add-on to acarbose on daily blood glucose fluctuations measured by 72 h subcutaneous continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective randomized study. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15(10): 1325-1335	Nicht E4
(524)	Otsuka, Y.; Yamaguchi, S.; Furukawa, A.; Kosuda, M.; Nakazaki, M.Ishihara, H.. 2015. Addition of sitagliptin or metformin to insulin monotherapy improves blood glucose control via different effects on insulin and glucagon secretion in hyperglycemic Japanese patients with type 2 diabetes. Endocrine Journal, 62(2): 133-143	Nicht E4
(525)	Ou, H. T.; Chang, K. C.; Liu, Y. M.Wu, J. S.. 2017. Recent trends in the use of antidiabetic medications from 2008 to 2013: A nation-wide population-based study from Taiwan. Journal of Diabetes, 9(3): 256-266	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(526)	Ou, S. M.; Chen, H. T.; Kuo, S. C.; Chen, T. J.; Shih, C. J.Chen, Y. T.. 2017. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risks in patients with pre-existing heart failure. Heart, 103(6): 414-420	Nicht E4
(527)	Ou, S. M.; Shih, C. J.; Chao, P. W.; Chu, H.; Kuo, S. C.; Lee, Y. J.; Wang, S. J.; Yang, C. Y.; Lin, C. C.; Chen, T. J.; Tarng, D. C.; Li, S. Y.Chen, Y. T.. 2015. Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine, 163(9): 663-672	Nicht E4
(528)	Oyama, J.; Murohara, T.; Kitakaze, M.; Ishizu, T.; Sato, Y.; Kitagawa, K.; Kamiya, H.; Ajioka, M.; Ishihara, M.; Dai, K.; Nanasato, M.; Sata, M.; Maemura, K.; Tomiyama, H.; Higashi, Y.; Kaku, K.; Yamada, H.; Matsuhisa, M.; Yamashita, K.; Bando, Y. K.; Kashihara, N.; Ueda, S.; Inoue, T.; Tanaka, A.; Node, K.Investigators, P. S.. 2016. The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. PLoS Medicine / Public Library of Science, 13(6): e1002051	Nicht E4
(529)	Oz Gul, O.; Cinkilic, N.; Gul, C. B.; Cander, S.; Vatan, O.; Ersoy, C.; Yilmaz, D.Tuncel, E.. 2013. Comparative genotoxic and cytotoxic effects of the oral antidiabetic drugs sitagliptin, rosiglitazone, and pioglitazone in patients with type-2 diabetes: A cross-sectional, observational pilot study. Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 757(1): 31-35	Nicht E4
(530)	Oz Gul, O.; Kiyici, S.; Ersoy, C.; Cander, S.; Yorulmaz, H.; Gul, C. B.; Unal, O. K.; Sarandol, E.; Kirhan, E.; Sigirli, D.; Erturk, E.; Tuncel, E.Imamoglu, S.. 2011. Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 94(2): 212-216	Nicht E4
(531)	Pagidipati, N. J.; Navar, A. M.; Pieper, K. S.; Green, J. B.; Bethel, M. A.; Armstrong, P. W.; Josse, R. G.; McGuire, D. K.; Lokhnygina, Y.; Cornel, J. H.; Halvorsen, S.; Strandberg, T. E.; Delibasi, T.; Holman, R. R.Peterson, E. D.. 2017. Secondary prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: International insights from the TECOS trial (trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin). Circulation, 136(13): 1193-1203	Nicht E4
(532)	Palamaner Subash Shantha, G.; Kumar, A. A.; Kahan, S.; Irukulla, P. K.Cheskin, L. J.. 2013. Triglyceride/HDL Ratio as a Screening Tool for Predicting Success at Reducing Anti-Diabetic Medications Following Weight Loss. PLoS ONE, 8 (7) (no pagination)(e69285)	Nicht E4
(533)	Papazafiropoulou, A. K.; Papanas, N.; Trikkalinou, A.; Fousteris, E.Melidonis, A.. 2017. The Oral Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Increases Circulating Levels Of Stromal-Derived Factor-1 Alpha. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes., 22	Nicht E4
(534)	Park, S. E.; Lee, B. W.; Kim, J. H.; Lee, W. J.; Cho, J. H.; Jung, C. H.; Lee, S. H.; Suh, S.; Hur, G. C.; Kim, S. H.; Jang, Y. H.Park, C. Y.. 2017. Effect of gemigliptin on glycaemic variability in patients with type 2 diabetes (STABLE study). Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(6): 892-896	Nicht E4
(535)	Park, S. H.; Nam, J. Y.; Han, E.; Lee, Y. H.; Lee, B. W.; Kim, B. S.; Cha, B. S.; Kim, C. S.Kang, E. S.. 2016. Efficacy of different dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes undergoing dialysis. Medicine (United States), 95 (32) (no pagination)(e4543)	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(536)	Parkin, C. G.; Hinnen, D. A.Tetrick, D. L.. 2011. Effective use of structured self-management of Blood glucose in type 2 diabetes: Lessons from the STeP study. Clinical Diabetes, 29(4): 131-138	Nicht E4
(537)	Pasquel, F. J.; Gianchandani, R.; Rubin, D. J.; Dungan, K. M.; Anzola, I.; Gomez, P. C.; Peng, L.; Hodish, I.; Bodnar, T.; Wesorick, D.; Balakrishnan, V.; Osei, K.Umpierrez, G. E.. 2017. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 5(2): 125-133	Nicht E4
(538)	Pasquel, F. J.; Gianchandani, R.; Rubin, D. J.; Dungan, K. M.; Anzola, I.; Gomez, P. C.; Peng, L.; Hodish, I.; Bodnar, T.; Wesorick, D.; Balakrishnan, V.; Osei, K.Umpierrez, G. E.. 2017. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial.[Erratum appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 May;5(5):e3; PMID: 28434492], [Erratum appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Feb;5(2):e1; PMID: 28129832]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 5(2): 125-133	Nicht E4
(539)	Paul, S. K.; Agbeve, J.; Maggs, D.Best, J. H.. 2016. Comparison of trajectories of self-monitored glucose levels by hypoglycemia status over 52 weeks of treatment with insulin glargine or exenatide once weekly. Journal of Diabetes, 8(1): 148-157	Nicht E4
(540)	Pawaskar, M.; Bonafede, M.; Johnson, B.; Fowler, R.; Lenhart, G.Hoogwerf, B.. 2013. Medication utilization patterns among type 2 diabetes patients initiating Exenatide BID or insulin glargine: A retrospective database study. BMC Endocrine Disorders, 13 (no pagination)(20)	Nicht E4
(541)	Pawaskar, M.; Liu, J.; Rajpathak, S.; Iglay, K.; Engel, S. S.Hannachi, H.. 2017. Demographic and clinical profiles of type 2 diabetes mellitus patients initiating sitagliptin in the real-world setting. Current Medical Research and Opinion, 33(7): 1247-1253	Nicht E4
(542)	Payk, S. L.; Drew, R. H.; Smith, J. D.; Jiroutek, M. R.Holland, M. A.. 2015. Sulfonylurea Prescribing Patterns after the Introduction of DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists. Clinical Therapeutics, 37(7): 1477-1482	Nicht E4
(543)	Pendergrass, M.; Fenton, C.; Haffner, S. M.Chen, W.. 2012. Exenatide and sitagliptin are not associated with increased risk of acute renal failure: A retrospective claims analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(7): 596-600	Nicht E4
(544)	Peng, X. V.; Marcinak, J. F.; Raanan, M. G.Cao, C.. 2017. Combining the G-protein-coupled receptor 40 agonist fasiglifam with sitagliptin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes with or without metformin: A randomized, 12-week trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(8): 1127-1134	Nicht E4
(545)	Perez-Monteverde, A.; Seck, T.; Xu, L.; Lee, M. A.; Sisk, C. M.; Williams-Herman, D. E.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2011. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes. International Journal of Clinical Practice, 65(9): 930-938	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(546)	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 E4
(547)	Polidori, D.; Mari, A.Ferrannini, E.. 2014. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetologia, 57(5): 891-901	Nicht E4
(548)	Ponzani, P.Corsi, A.. 2012. Incretin-based therapies in clinical practice: From efficacy to effectiveness. Focus on liraglutide. Minerva Endocrinologica, 37(1): 1-8	Nicht E4
(549)	Pratley, R.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Garber, A.; Thomsen, A. B.; Hartvig, H.Davies, M.. 2011. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: A randomised, parallel-group, open-label trial. International Journal of Clinical Practice, 65(4): 397-407	Nicht E4
(550)	Pratley, R. E.; Eldor, R.; Raji, A.; Golm, G.; Huyck, S. B.; Qiu, Y.; Sunga, S.; Johnson, J.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2017. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. Diabetes, Obesity & Metabolism, 21: 21	Nicht E4
(551)	Pratley, R. E.; Eldor, R.; Raji, A.; Golm, G.; Huyck, S. B.; Qiu, Y.; Sunga, S.; Johnson, J.; Terra, S. G.; Mancuso, J. P.; Engel, S. S.Lauring, B.. 2018. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(5): 1111-1120	Nicht E4
(552)	Pratley, R. E.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Thomsen, A. B.; Sondergaard, R. E.Davies, M.. 2010. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. The Lancet, 375(9724): 1447-1456	Nicht E4
(553)	Pratley, R. E.; Nauck, M. A.; Bailey, T.; Montanya, E.; Filetti, S.; Garber, A. J.; Thomsen, A. B.; Furber, S.Davies, M.. 2012. Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes a randomized, open-label trial. Diabetes Care, 35(10): 1986-1993	Nicht E4
(554)	Prayitno, J.; Tjokroprawiro, A.; Murtiwi, S.; Pranoto, A.; Sutjahjo, A.; Adi, S.Wibisono, S.. 2014. Gliptin therapy improve adiponectin levels in T2DM mets. Diabetes Research and Clinical Practice, 1): S143-S144	Nicht E4
(555)	Pscherer, S.; Kostev, K.; Rockel, T.Dworak, M.. 2011. HbA<inf>1c</inf> reduction in type 2 diabetes patients in clinical practice: Comparison between vildagliptin and other DPP-4 inhibitors. Perfusion, 24(6): 206-211	Nicht E4
(556)	Qiu, R.; Balis, D.; Xie, J.; Davies, M. J.; Desai, M.Meininger, G.. 2017. Longer-term safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. Current Medical Research and Opinion, 33(3): 553-562	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(557)	Raji, A.; Long, J.; Lam, R. L. H.; O'Neill, E. A.Engel, S. S.. 2018. Efficacy and Safety of Sitagliptin in Hispanic/Latino Patients with Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis from Ten Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trials. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 23: 23	Nicht E4
(558)	Raschi, E.; Piccinni, C.; Poluzzi, E.; Marchesini, G.De Ponti, F.. 2013. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: Gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. Acta Diabetologica, 50(4): 569-577	Nicht E4
(559)	Rauch, T.; Graefe-Mody, U.; Deacon, C. F.; Ring, A.; Holst, J. J.; Woerle, H. J.; Dugi, K. A.Heise, T.. 2012. Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Therapy, 3(1): 1-14	Nicht E4
(560)	Raz, I.; Chen, Y.; Wu, M.; Hussain, S.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.; Langdon, R. B.; Stein, P. P.Alba, M.. 2008. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Current Medical Research and Opinion, 24(2): 537-550	Nicht E4
(561)	Raz, I.; Hanefeld, M.; Xu, L.; Caria, C.; Williams-Herman, D.Khatami, H.. 2006. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia, 49(11): 2564-2571	Nicht E4
(562)	Reasner, C.; Olansky, L.; Seck, T. L.; Williams-Herman, D. E.; Chen, M.; Terranella, L.; Johnson-Levonas, A. O.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2011. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(7): 644-652	Nicht E4
(563)	Rehman, Z.; Ather Ch, A. A.Dawood, N.. 2017. Comparison of mean HbA1c with sitagliptin plus metformin versus glimepride plus metformin for the management of uncontrolled type 2 diabetes mellitus. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences, 11(2): 637-640	Nicht E4
(564)	Retnakaran, R.; Qi, Y.; Opsteen, C.; Vivero, E.Zinman, B.. 2010. Initial short-term intensive insulin therapy as a strategy for evaluating the preservation of beta-cell function with oral antidiabetic medications: A pilot study with sitagliptin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(10): 909-915	Nicht E4
(565)	Rhee, E. J.; Lee, W. Y.; Min, K. W.; Shivane, V. K.; Sosale, A. R.; Jang, H. C.; Chung, C. H.; Nam-Goong, I. S.; Kim, J. A.Kim, S. W.. 2013. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gemigliptin compared with sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(6): 523-530	Nicht E4
(566)	Rigby, S. P.; Handelsman, Y.; Lai, Y. L.; Abby, S. L.; Tao, B.Jones, M. R.. 2010. Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy. Endocrine Practice, 16(1): 53-63	Nicht E4
(567)	Rizzo, M. R.; Barbieri, M.; Fava, I.; Desiderio, M.; Coppola, C.; Marfella, R.Paolisso, G.. 2016. Sarcopenia in Elderly Diabetic Patients: Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors. Journal of the American Medical Directors Association, 17(10): 896-901	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(568)	Rizzo, M. R.; Barbieri, M.; Marfella, R.Paolisso, G.. 2012. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. Diabetes Care, 35(10): 2076-2082	Nicht E4
(569)	Rodbard, H. W.; Seufert, J.; Aggarwal, N.; Cao, A.; Fung, A.; Pfeifer, M.Alba, M.. 2016. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(8): 812-819	Nicht E4
(570)	Roden, M.; Merker, L.; Christiansen, A. V.; Roux, F.; Salsali, A.; Kim, G.; Stella, P.; Woerle, H. J.Broedl, U. C.. 2015. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: A double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. Cardiovascular Diabetology, 14 (1) (no pagination)(154)	Nicht E4
(571)	Roden, M.; Weng, J.; Eilbracht, J.; Delafont, B.; Kim, G.; Woerle, H. J.Broedl, U. C.. 2013. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 1(3): 208-219	Nicht E4
(572)	Roden, M.; Weng, J.; Eilbracht, J.; Delafont, B.; Kim, G.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.investigators, E.-R. M. t.. 2013. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 1(3): 208-19	Nicht E4
(573)	Rombopoulos, G.; Panitti, E.; Varounis, C.; Katsinas, C.; Stefanidis, I.Goumenos, D.. 2016. A multicenter, epidemiological study of the treatment patterns, comorbidities and hypoglycemia events of patients with type 2 diabetes and moderate or severe chronic kidney disease - The LEARN study. Current Medical Research and Opinion, 32(5): 939-947	Nicht E4
(574)	Romero, S. P.; Andrey, J. L.; Garcia-Egido, A.; Escobar, M. A.; Perez, V.; Corzo, R.; Garcia-Domiguez, G. J.Gomez, F.. 2013. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. International Journal of Cardiology, 166(2): 404-412	Nicht E4
(575)	Romero, S. P.; Garcia-Egido, A.; Escobar, M. A.; Andrey, J. L.; Corzo, R.; Perez, V.; Garcia-Domiguez, G. J.Gomez, F.. 2013. Impact of new-onset diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of heart failure patients: A propensity-matched study in the community. International Journal of Cardiology, 167(4): 1206-1216	Nicht E4
(576)	Rosenstock, J.; Aggarwal, N.; Polidori, D.; Zhao, Y.; Arbit, D.; Usiskin, K.; Capuano, G.Canovatchel, W.. 2012. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care, 35(6): 1232-1238	Nicht E4
(577)	Rosenstock, J.; Aggarwal, N.; Polidori, D.; Zhao, Y.; Arbit, D.; Usiskin, K.; Capuano, G.; Canovatchel, W.Canagliflozin, D. I. A. S. G.. 2012. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care, 35(6): 1232-8	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(578)	Rosenstock, J.; Brazg, R.; Andryuk, P. J.; Lu, K.Stein, P.. 2006. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clinical Therapeutics, 28(10): 1556-1568	Nicht E4
(579)	Rosenstock, J.; Seman, L. J.; Jelaska, A.; Hantel, S.; Pinnetti, S.; Hach, T.Woerle, H. J.. 2013. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(12): 1154-1160	Nicht E4
(580)	Round, E. M.; Engel, S. S.; Golm, G. T.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2014. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of 25 clinical studies. Drugs and Aging, 31(3): 203-214	Nicht E8
(581)	Russell-Jones, D.; Cuddihy, R. M.; Hanefeld, M.; Kumar, A.; Gonzalez, J. G.; Chan, M.; Wolka, A. M.Boardman, M. K.. 2012. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): A 26-week double-blind study. Diabetes Care, 35(2): 252-258	Nicht E4
(582)	Sagara, M.; Suzuki, K.; Aoki, C.; Tanaka, S.; Taguchi, I.; Inoue, T.Aso, Y.. 2016. Impact of teneligliptin on oxidative stress and endothelial function in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A case-control study. Cardiovascular Diabetology, 15 (1) (no pagination)(76)	Nicht E4
(583)	Saglietti, G.; Placentino, G.Schellino, A.. 2014. Observational study on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A real-life analysis on 360 patients from the ASL VCO territory in Italy. Clinical Drug Investigation, 34(7): 513-519	Nicht E4
(584)	Sahin, S. B.; Ayaz, T.; Ozyurt, N.; Ilkkilic, K.; Kirvar, A.Sezgin, H.. 2013. The impact of fasting during ramadan on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 121(9): 531-534	Nicht E4
(585)	Saito, M.; Hattori, Y.; Eto, M.Takigami, S.. 2011. Effects of 10-month sitagliptin therapy on HbA1c, triglyceride and remnant cholesterol levels in type 2 diabetic patients. [Japanese]. Japanese Pharmacology and Therapeutics, 39(2): 217-223	Nicht E4
(586)	Saito, M.; Kumagai, F.; Igarashi, M.; Eto, M.Takigami, S.. 2015. Effects of sitagliptin on plasma remnant cholesterol and urinary albumin in diabetic patients with apo E2 allele. [Japanese]. Japanese Pharmacology and Therapeutics, 43(11): 1577-1583	Nicht E4
(587)	Saito, M.; Otuki, S.; Seki, K.; Eto, M.Takigami, S.. 2014. Effects of the combination therapy with sitagliptin and bezafibrate on glycemic control, lipids, hepatic function and renal function in type 2 diabetic patients. [Japanese]. Japanese Pharmacology and Therapeutics, 42(10): 739-744	Nicht E4
(588)	Saito, T.; Ohnuma, K.; Suzuki, H.; Dang, N. H.; Hatano, R.; Ninomiya, H.Morimoto, C.. 2013. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors. Diabetes Research & Clinical Practice, 102(1): e8-e12	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(589)	Sakamoto, M.; Nishimura, R.; Irako, T.; Tsujino, D.; Ando, K.Utsunomiya, K.. 2012. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): Crossover pilot study (J-VICTORIA study). Cardiovascular Diabetology, 11 (no pagination)(92)	Nicht E4
(590)	Sakamoto, Y.; Oyama, J.; Ikeda, H.; Kuroki, S.; Gondo, S.; Iwamoto, T.; Uchida, Y.; Kodama, K.; Hiwatashi, A.; Shimomura, M.; Taguchi, I.; Inoue, T.; Node, K.investigators, S. D.. 2013. Effects of sitagliptin beyond glycemic control: focus on quality of life. Cardiovascular Diabetology, 12: 35	Nicht E4
(591)	Sakura, H.; Hashimoto, N.; Sasamoto, K.; Ohashi, H.; Hasumi, S.; Ujihara, N.; Kasahara, T.; Tomonaga, O.; Nunome, H.; Honda, M.Iwamoto, Y.. 2018. Analysis of the effect of seasonal administration on the efficacy of sitagliptin: Subanalysis of the Januvia Multicenter Prospective Trial in Type 2 Diabetes Study. Journal of Diabetes Investigation.,	Nicht E4
(592)	Sakura, H.; Hashimoto, N.; Sasamoto, K.; Ohashi, H.; Hasumi, S.; Ujihara, N.; Kasahara, T.; Tomonaga, O.; Nunome, H.; Honda, M.; Iwamoto, Y.Investigators, J. S.. 2016. Effect of sitagliptin on blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus who are treatment naive or poorly responsive to existing antidiabetic drugs: the JAMP study. BMC Endocrine Disorders, 16(1): 70	Nicht E4
(593)	Samardzic, I.Bacic-Vrca, V.. 2015. Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. Pharmazie, 70(6): 410-415	Nicht E4
(594)	Samocha-Bonet, D.; Chisholm, D. J.; Gribble, F. M.; Coster, A. C.; Carpenter, K. H.; Jones, G. R.; Holst, J. J.Greenfield, J. R.. 2014. Glycemic effects and safety of L-Glutamine supplementation with or without sitagliptin in type 2 diabetes patients-a randomized study. PLoS ONE [Electronic Resource], 9(11): e113366	Nicht E4
(595)	Samocha-Bonet, D.; Wong, O.; Synnott, E. L.; Piyaratna, N.; Douglas, A.; Gribble, F. M.; Holst, J. J.; Chisholm, D. J.Greenfield, J. R.. 2011. Glutamine reduces postprandial glycemia and augments the glucagon-like peptide-1 response in type 2 diabetes patients. Journal of Nutrition, 141(7): 1233-1238	nicht e4
(596)	Sato, D.; Sato, Y.; Masuda, S.Kimura, H.. 2012. Impact of the sitagliptin alert on prescription of oral antihyperglycemic drugs in Japan. International Journal of Clinical Pharmacy, 34(6): 917-924	nicht e4
(597)	Sato, S.; Saisho, Y.; Kou, K.; Meguro, S.; Tanaka, M.; Irie, J.; Kawai, T.Itoh, H.. 2015. Efficacy and safety of sitagliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: the EDIT randomized trial. PloS one, 10(3): e0121988	Nicht E4
(598)	Satoh-Asahara, N.; Sasaki, Y.; Wada, H.; Tochiya, M.; Iguchi, A.; Nakagawachi, R.; Odori, S.; Kono, S.; Hasegawa, K.Shimatsu, A.. 2013. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. Metabolism: Clinical and Experimental, 62(3): 347-351	nicht e4
(599)	Satpathy, S. V.; Datta, S.Upreti, B.. 2016. Utilization study of antidiabetic agents in a teaching hospital of Sikkim and adherence to current standard treatment guidelines. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 8(3): 223-228	nicht e4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(600)	Sayo, Y.Ishiko, T.. 2011. Clinical efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes for 6 months. [Japanese]. Therapeutic Research, 32(4): 523-529	Nicht E4
(601)	Scarinci, F.; Jampol, L. M.; Linsenmeier, R. A.Fawzi, A. A.. 2015. Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical coherence tomography. JAMA Ophthalmology, 133(9): 1036-1044	Nicht E5
(602)	Scheen, A. J.; Charpentier, G.; Ostgren, C. J.; Hellqvist, A.Gause-Nilsson, I.. 2010. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 26(7): 540-549	nicht e4
(603)	Scheen, A. J.Van Gaal, L. F.. 2010. Sugar: Results of a belgian observational study on the use o f sitagliptin in patients with type 2 diabetes. [French]. Revue Medicale de Liege, 65(3): 127-132	Nicht E4
(604)	Scheen, A. J.Van Gaal, L. F.. 2011. Glycaemic control before and after sitagliptin in general medical practice: Analysis of determinant factors the Belgian observational study <<SUGAR>>. [French]. Revue Medicale de Liege, 66(7-8): 440-446	Nicht E4
(605)	Scheller, N. M.; Mogensen, U. M.; Andersson, C.; Vaag, A.Torp-Pedersen, C.. 2014. All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(3): 231-236	Nicht E4
(606)	Schernthaner, G.; Gross, J. L.; Rosenstock, J.; Guarisco, M.; Fu, M.; Yee, J.; Kawaguchi, M.; Canovatchel, W.Meininger, G.. 2013. Erratum: Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: A 52-week randomized trial (Diabetes Care (2013) 36 (2508-2515)). Diabetes Care, 36(12): 4172	Nicht E4
(607)	Schernthaner, G.; Gross, J. L.; Rosenstock, J.; Guarisco, M.; Fu, M.; Yee, J.; Kawaguchi, M.; Canovatchel, W.Meininger, G.. 2013. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: A 52-week randomized trial. Diabetes Care, 36(9): 2508-2515	Nicht E4
(608)	Schernthaner, G.; Lavalle-Gonzalez, F. J.; Davidson, J. A.; Jodon, H.; Vijapurkar, U.; Qiu, R.Canovatchel, W.. 2016. Canagliflozin provides greater attainment of both HbA1c and body weight reduction versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes. Postgraduate Medicine, 128(8): 725-730	nicht e4
(609)	Schnell, O.. 2014. [Oral add-on therapy to metformin in type 2 diabetes mellitus: a direct comparison between canagliflozin and sitagliptin]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 139 Suppl 2: S70-4	nicht e7
(610)	Scholl, J. H. G.; Van De Ven, P. M.Van Puijenbroek, E. P.. 2015. Parametric time-to-onset models were developed to improve causality assessment of adverse drug reactions from antidiabetic drugs. Journal of Clinical Epidemiology, 68(12): 1423-1431	nicht e4
(611)	Scott, R.; Loeys, T.; Davies, M. J.Engel, S. S.. 2008. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 10(10): 959-969	nicht e4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(612)	Scott, R.; Wu, M.; Sanchez, M.Stein, P.. 2007. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. International Journal of Clinical Practice, 61(1): 171-180	Nicht E4
(613)	Seck, T.; Nauck, M.; Sheng, D.; Sunga, S.; Davies, M. J.; Stein, P. P.; Kaufman, K. D.Amatruda, J. M.. 2010. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 2-year study. International Journal of Clinical Practice, 64(5): 562-576	nicht e4
(614)	Seck, T. L.; Engel, S. S.; Williams-Herman, D. E.; Sisk, C. M.; Golm, G. T.; Wang, H.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2011. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. Diabetes Research and Clinical Practice, 93(1): e15-e17	Nicht E4
(615)	Seino, Y.; Inagaki, N.; Haneda, M.; Kaku, K.; Sasaki, T.; Fukatsu, A.; Ubukata, M.; Sakai, S.Samukawa, Y.. 2015. Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation, 6(4): 443-453	Nicht E4
(616)	Seino, Y.; Terauchi, Y.; Osonoi, T.; Yabe, D.; Abe, N.; Nishida, T.; Zacho, J.Kaneko, S.. 2018. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(2): 378-388	Nicht E9
(617)	Senior, P. A.; Koh, A.; Yau, J.; Imes, S.; Dinyari, P.; Malcolm, A. J.; Light, P.Shapiro, A. M. J.. 2017. Sitagliptin plus pantoprazole can restore but not maintain insulin independence after clinical islet transplantation: results of a pilot study. Diabetic medicine, 34(2): 204-212	Nicht E4
(618)	Senior, P. A.; Koh, A.; Yau, J.; Imes, S.; Dinyari, P.; Malcolm, A. J.; Light, P.Shapiro, A. M.. 2017. Sitagliptin plus pantoprazole can restore but not maintain insulin independence after clinical islet transplantation: results of a pilot study. Diabetic Medicine, 34(2): 204-212	Nicht E4
(619)	Seo, C.; Sakamoto, M.; Nishimura, R.; Tsujino, D.; Ando, K.; Morimoto, A.Utsunomiya, K.. 2013. Comparison of glycemic variability in patients with type 2 diabetes given sitagliptin or voglibose: A continuous glucose monitoring-based pilot study. Diabetes Technology and Therapeutics, 15(5): 378-385	Nicht E4
(620)	Sewify, M.; Nair, S.; Warsame, S.; Murad, M.; Alhubail, A.; Behbehani, K.; Al-Refaei, F.Tiss, A.. 2016. Prevalence of Urinary Tract Infection and Antimicrobial Susceptibility among Diabetic Patients with Controlled and Uncontrolled Glycemia in Kuwait. Journal of Diabetes Research, 2016 (no pagination)(6573215)	Nicht E4
(621)	Shah, A.; Levesque, K.; Pierini, E.; Rojas, B.; Ahlers, M.; Stano, S.; Holter, M.; Dutia, R.; Belsley, S.; McGinty, J.Laferrere, B.. 2017. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Diabetes, Obesity & Metabolism, 26: 26	Nicht E4
(622)	Shah, A.; Levesque, K.; Pierini, E.; Rojas, B.; Ahlers, M.; Stano, S.; Holter, M.; Dutia, R.; Belsley, S.; McGinty, J.Laferrere, B.. 2018. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(4): 1018-1023	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(623)	Shankar, R. R.; Bao, Y.; Han, P.; Hu, J.; Ma, J.; Peng, Y.; Wu, F.; Xu, L.; Engel, S. S.Jia, W.. 2016. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. Journal of diabetes investigation, (pagination)	Nicht E4
(624)	Shankar, R. R.; Xu, L.; Golm, G. T.; O'Neill E, A.; Goldstein, B. J.; Kaufman, K. D.Engel, S. S.. 2015. A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulfonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. International Journal of Clinical Practice, 69(6): 626-631	Nicht E4
(625)	Shao, C.; Lu, X. F.; Xiao, X. H.; Xu, Z. R.; Yang, Z. J.; Wang, P.; Liu, X. L.Yang, W. Y.. 2012. Efficacy of tianmaixiaoke tablets in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in China. [Chinese]. National Medical Journal of China, 92(22): 1522-1526	Nicht E4
(626)	Shao, Y. L.; Yee, K. H.; Koh, S. K.; Wong, Y. F.; Yeoh, L. Y.; Low, S.Sum, C. F.. 2017. Short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin compared with sitagliptin in a real-world setting. Singapore Medical Journal, 12: 12	Nicht E4
(627)	Shao, Y. L.; Yee, K. H.; Koh, S. K.; Wong, Y. F.; Yeoh, L. Y.; Low, S.Sum, C. F.. 2018. Short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin compared with sitagliptin in a real-world setting. Singapore Medical Journal, 59(5): 251-256	Nicht E4
(628)	Sharma, A.; Green, J. B.; Dunning, A.; Lokhnygina, Y.; Al-Khatib, S. M.; Lopes, R. D.; Buse, J. B.; Lachin, J. M.; Van De Werf, F.; Armstrong, P. W.; Kaufman, K. D.; Standl, E.; Chan, J. C. N.; Distiller, L. A.; Scott, R.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2017. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the TECOS trial. Diabetes Care, 40(12): 1763-1770	Nicht E4
(629)	Sharma, G.; Umama Ashhar, M.; Sharma, K.; Mokayad, E.; Kapur, P.Sharma, M.. 2018. Type 2 diabetes mellitus - Linked with X chromosome? An epidemiological study. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 9(2): 342-348	Nicht E4
(630)	Shetty, A. S.; Nandith, A.; Snehalath, C.Ramachandran, A.. 2013. Treatment with DPP-4 inhibitors does not increase the chance of pancreatitis in patients with type 2 diabetes. The Journal of the Association of Physicians of India, 61(8): 543-544	Nicht E4
(631)	Shi, C.; Wang, L.; Bai, R.; Wang, Y.; Liu, D.; Zhang, X.; Wang, H.; Yang, Y.Du, J.. 2016. Comparison of therapeutic effects between sitagliptin and voglibose both combined with sensoraugmented insulin pump in newly diagnosed type 2 diabetes. [Chinese]. National Medical Journal of China, 96(32): 2554-2558	Nicht E4
(632)	Shigematsu, E.; Yamakawa, T.; Kadonosono, K.Terauchi, Y.. 2014. Effect of sitagliptin on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Clinical Medicine Research, 6(5): 327-35	Nicht E4
(633)	Shigematsu, E.; Yamakawa, T.; Oba, M. S.; Suzuki, J.; Nagakura, J.; Kadonosono, K.Terauchi, Y.. 2017. A Randomized Controlled Trial of Vildagliptin Versus Alogliptin: Effective Switch From Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 9(7): 567-572	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(634)	Shih, C. J.; Chen, H. T.; Kuo, S. C.; Ou, S. M.Chen, Y. T.. 2016. Cardiovascular Outcomes of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Study. Journal of the American Medical Directors Association, 17(1): 59-64	Nicht E4
(635)	Shih, C. J.; Lee, Y. J.; Lo, Y. H.; Kuo, S. C.; Ou, S. M.Chen, Y. T.. 2016. Association Between Use of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Risk of Acute Kidney Injury: A Nested Case-Control Study. Mayo Clinic Proceedings, 91(7): 867-872	Nicht E4
(636)	Shilpa, M. A.; Mahdi, A. A.; Gupta, K. K.Patel, M. L.. 2016. Treatment with gliptins and study of the variations in serum amylase and serum lipase levels in type 2 diabetes mellitus. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 7(5): 2109-2115	Nicht E4
(637)	Shima, K.; Komatsu, M.; Noma, Y.Miya, K.. 2014. Glycated albumin (GA) is more advantageous than hemoglobin a1c for evaluating the efficacy of sitagliptin in achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes. Internal Medicine, 53(8): 829-835	Nicht E4
(638)	Shima, K. R.; Ota, T.; Kato, K. I.; Takeshita, Y.; Misu, H.; Kaneko, S.Takamura, T.. 2018. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. BMJ Open Diabetes Research & Care, 6(1): e000469	Nicht E4
(639)	Shimoda, M.; Miyoshi-Takai, M.; Irie, S.; Tanabe, A.; Obata, A.; Okauchi, S.; Hirukawa, H.; Kimura, T.; Kohara, K.; Kamei, S.; Mune, T.; Kaku, K.Kaneto, H.. 2017. Inadequate Triglyceride Management Worsens the Durability of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Research, 2017 (no pagination)(5856475)	Nicht E4
(640)	Shimoda, S.; Iwashita, S.; Ichimori, S.; Matsuo, Y.; Goto, R.; Maeda, T.; Matsuo, T.; Sekigami, T.; Kawashima, J.; Kondo, T.; Matsumura, T.; Motoshima, H.; Furukawa, N.; Nishida, K.Araki, E.. 2013. Efficacy and safety of sitagliptin as add-on therapy on glycemic control and blood glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetes subjects ongoing with multiple daily insulin injections therapy. Endocrine Journal, 60(10): 1207-1214	Nicht E4
(641)	Shimoda, S.; Iwashita, S.; Sekigami, T.; Furukawa, N.; Matsuo, Y.; Ichimori, S.; Goto, R.; Maeda, T.; Watanabe, E.; Kondo, T.; Matsumura, T.; Motoshima, H.; Nishida, K.Araki, E.. 2014. Comparison of the efficacy of sitagliptin and glimepiride dose-up in Japanese patients with type 2 diabetes poorly controlled by sitagliptin and glimepiride in combination. Journal of Diabetes Investigation, 5(3): 320-326	Nicht E4
(642)	Shin, S.Kim, H.. 2016. The effect of sitagliptin on cardiovascular risk profile in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study. Therapeutics and Clinical Risk Management, 12: 435-444	Nicht E4
(643)	Simonyi, G.Ferenci, T.. 2016. [One year persistence of metformin monotherapy versus metformin/sitagliptin fixed dose combination]. Orvosi Hetilap, 157(16): 618-22	DUPLIKAT

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(644)	Singh, H.; Chakrawarti, A.; Singh, H.; Guruprasad, P.Gupta, Y. K.. 2018. Evaluation of treatment satisfaction, efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in geriatric patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectionalcomparative study. Journal of Family Medicine & Primary Care, 7(1): 70-76	Nicht E4
(645)	Singh, S.; Chang, H. Y.; Richards, T. M.; Weiner, J. P.; Clark, J. M.Segal, J. B.. 2013. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: A population-based matched case-control study. JAMA Internal Medicine, 173(7): 534-539	Nicht E4
(646)	Skinner, N. E.; Wroblewski, M. S.; Kirihara, J. A.; Nelsestuen, G. L.Seaquist, E. R.. 2015. Sitagliptin Results in a Decrease of Truncated Apolipoprotein C1. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 6(3): 395-401	Nicht E1
(647)	Skrivanek, Z.; Gaydos, B. L.; Chien, J. Y.; Geiger, M. J.; Heathman, M. A.; Berry, S.; Anderson, J. H.; Forst, T.; Milicevic, Z.Berry, D.. 2014. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(8): 748-756	Nicht E4
(648)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Diamant, M.; Serne, E. H.van Raalte, D. H.. 2016. GLP-1-Based Therapies Have No Microvascular Effects in Type 2 Diabetes Mellitus: An Acute and 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology, 36(10): 2125-32	Nicht E4
(649)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Diamant, M.van Raalte, D. H.. 2017. The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients. Diabetes Research & Clinical Practice, 124: 1-10	Nicht E4
(650)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Pieters, I. C.; Cahen, D. L.; Diamant, M.van Raalte, D. H.. 2015. Cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of incretin-based therapies: an acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic intervention trial in type 2 diabetes. BMJ Open, 5(11): e009579	Nicht E4
(651)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Kramer, M. H.; Pouwels, P. J.; Pieters-van den Bos, I. C.; Hoekstra, T.; Diamant, M.; van Raalte, D. H.Cahen, D. L.. 2016. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Diabetologia, 59(12): 2588-2593	Nicht E4
(652)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H. H.; Diamant, M.; Nieuwdorp, M.; Groen, A. K.; Cahen, D. L.van Raalte, D. H.. 2016. Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(12): 1217-1225	Nicht E4
(653)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Diamant, M.; Nieuwdorp, M.; Groen, A. K.; Cahen, D. L.van Raalte, D. H.. 2016. Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients. Diabetes, Obesity & Metabolism, 18(12): 1217-1225	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(654)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H. H.; Diamant, M.; Serne, E. H.Van Raalte, D. H.. 2016. GLP-1-based therapies have no microvascular effects in type 2 diabetes mellitus. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 36(10): 2125-2132	DUPLIKAT
(655)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H. H.; Diamant, M.van Raalte, D. H.. 2017. The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients. Diabetes Research and Clinical Practice, 124: 1-10	DUPLIKAT
(656)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H. H.; Pieters, I. C.; Cahen, D. L.; Diamant, M.Van Raalte, D. H.. 2015. Cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of incretin-based therapies: An acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic intervention trial in type 2 diabetes. BMJ Open, 5 (11) (no pagination)(e009579)	DUPLIKAT
(657)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H.; Kramer, M. H.; Pieters-van den Bos, I. C.; Vendrik, K. E.; Hoekstra, T.; Bruno, M. J.; Diamant, M.; van Raalte, D. H.Cahen, D. L.. 2017. Pancreatic Effects of Liraglutide or Sitagliptin in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial. Diabetes Care, 40(3): 301-308	Nicht E4
(658)	Smits, M. M.; Tonneijck, L.; Muskiet, M. H. A.; Kramer, M. H. H.; Pouwels, P. J. W.; Pieters-van den Bos, I. C.; Hoekstra, T.; Diamant, M.; van Raalte, D. H.Cahen, D. L.. 2016. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Diabetologia, 59(12): 2588-2593	DUPLIKAT
(659)	Solis-Herrera, C.; Triplitt, C.; De Jesus Garduno-Garcia, J.; Adams, J.; Defronzo, R. A.Cersosimo, E.. 2013. Mechanisms of glucose lowering of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when used alone or with metformin in type 2 diabetes: A double-tracer study. Diabetes Care, 36(9): 2756-2762	Nicht E4
(660)	Song, X. X.; Jiang, T.; Kang, K.Wen, Z.. 2014. Efficacy of sitagliptin combined with metformin in the initial treatment of type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver. [Chinese]. Chinese Journal of New Drugs, 23(2): 215-218+240	Nicht E4
(661)	Spanopoulos, D.; Barrett, B.; Busse, M.; Roman, T.Poole, C.. 2018. Prescription of DPP-4 Inhibitors to Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Renal Impairment: A UK Primary Care Experience. Clinical Therapeutics, 40(1): 152-154	Nicht E4
(662)	Spinar, J.; Spinarova, L.Vitovec, J.. 2015. The TECOS study - The effect of sitagliptin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. [Czech]. Kardiologicka Revue, 17(3): 257-261	Nicht E4
(663)	Srivastava, S.; Saxena, G. N.; Keshwani, P.Gupta, R.. 2012. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. Journal of Association of Physicians of India, 60(3): 27-30	Nicht E4
(664)	Sromova, L.; Busek, P.; Posova, H.; Potockova, J.; Skrha, P.; Andel, M.Sedo, A.. 2016. The effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibition on circulating T cell subpopulations in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 118: 183-192	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(665)	Standl, E.; Stevens, S. R.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Chan, J. C. N.; Green, J. B.; Lachin, J. M.; Scheen, A.; Travert, F.; Van de Werf, F.; Peterson, E. D.; Holman, R. R.Group, T. S.. 2018. Increased Risk of Severe Hypoglycemic Events Before and After Cardiovascular Outcomes in TECOS Suggests an At-Risk Type 2 Diabetes Frail Patient Phenotype. Diabetes Care, 08: 08	Nicht E4
(666)	Standl, E.; Stevens, S. R.; Armstrong, P. W.; Buse, J. B.; Chan, J. C. N.; Green, J. B.; Lachin, J. M.; Scheen, A.; Travert, F.; Van De Werf, F.; Peterson, E. D.Holman, R. R.. 2018. Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOSSuggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype. Diabetes Care, 41(3): 596-603	Nicht E4
(667)	Stefansdottir, G.; Knol, M. J.; Arnardottir, A. H.; Van Der Elst, M. E.; Grobbee, D. E.; Leufkens, H. G. M.De Bruin, M. L.. 2012. Safety learning from drugs of the same class: Room for improvement. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 91(5): 872-880	Nicht E5
(668)	Stenlof, K.; Cefalu, W. T.; Kim, K. A.; Jodar, E.; Alba, M.; Edwards, R.; Tong, C.; Canovatchel, W.Meininger, G.. 2014. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-week CANTATA-M study. Current Medical Research and Opinion, 30(2): 163-175	Nicht E4
(669)	Stephan, U. D.. 2014. Type 2 diabetes mellitus: Change in therapy from metformin/sitagliptin to metformin/vildagliptin leads to clinical improvement. Journal fur Pharmakologie und Therapie, 23(2): 39-41	Nicht E4
(670)	Strojek, K.; Gorska, J.; Rokicka, D.; Szymborska-Kajanek, A.; Wrobel, M.; Sedek, L.Szczepanski, T.. 2014. Is there an impact of treatment with DPP-4 inhibitors on lymphocyte subpopulations in type 2 diabetic patients?. Endokrynologia Polska, 65(2): 78-82	Nicht E4
(671)	Sudhakaran, C.; Kishore, U.; Anjana, R. M.; Unnikrishnan, R.Mohan, V.. 2011. Effectiveness of sitagliptin in Asian Indian patients with type 2 diabetes - An Indian tertiary diabetes care center experience. Diabetes Technology and Therapeutics, 13(1): 27-32	Nicht E4
(672)	Suh, S.; Seo, G. H.; Jung, C. H.; Kim, M. K.; Jin, S. M.; Hwang, Y. C.; Lee, B. W.Kim, J. H.. 2015. Increased risk of hospitalization for heart failure with newly prescribed dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone using the Korean Health Insurance claims database. Diabetes and Metabolism Journal, 39(3): 247-252	Nicht E4
(673)	Suraj, B.; Tripathi, C. D.; Biswas, K.; Padhy, B. M.Arora, T.. 2015. A Comparative Evaluation of Safety, Efficacy and Cost Effectiveness of Three Add on Treatment Regimens in Type 2 Diabetics; Not Controlled by Metformin Alone. Research Journal of Pharmacy and Technology, 8(1): 44-50	Nicht E4
(674)	Suzuki, A.; Yoshimura, N.; Mashimo, Y.; Numakura, M.; Fujimaki, Y.; Maeda, T.; Ishikawa, T.; Fujimori, S.Eto, K.. 2013. One-year real-life efficacy of sitagliptin revealed importance of concomitant pioglitazone use in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews, 7(3): 143-147	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(675)	Suzuki, K.; Tanaka, S.; Aoki, C.; Kato, K.; Jojima, T.Aso, Y.. 2014. Greater efficacy and improved endothelial dysfunction in untreated type 2 diabetes with liraglutide versus sitagliptin. Dokkyo Journal of Medical Sciences, 41(3): 211-220	Nicht E4
(676)	Suzuki, K.; Yoshioka, T.Wakui, Y.. 2013. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled type 2 diabetes -CASA study-. [Japanese]. Therapeutic Research, 34(3): 371-378	Nicht E4
(677)	Tada, Y.; Kanazawa, I.; Notsu, M.; Tanaka, K.; Kiyohara, N.; Sasaki, M.Sugimoto, T.. 2016. Long-term Efficacy and Safety of Sitagliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Internal Medicine, 55(10): 1275-8	Nicht E4
(678)	Tago, M.; Oyama, J. I.; Sakamoto, Y.; Shiraki, A.; Uchida, F.; Chihara, A.; Ikeda, H.; Kuroki, S.; Gondo, S.; Iwamoto, T.; Uchida, Y.Node, K.. 2018. Efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type2 diabetes mellitus. Geriatrics & gerontology international, 04: 04	Nicht E4
(679)	Tajima, N.; Kadowaki, T.; Odawara, M.; Minamide, T.; Seki, A.; Oki, K.; Nagayasu, R.Ferreira, J. C. A.. 2016. Safety and efficacy of addition of sitagliptin to rapid-acting insulin secretagogues for glycemic control, including post-prandial hyperglycemia, among Japanese with type 2 diabetes mellitus. Diabetology International, 7(2): 155-166	Nicht E4
(680)	Tajima, N.; Kadowaki, T.; Odawara, M.; Nishii, M.; Taniguchi, T.Ferreira, J. C. A.. 2011. Addition of sitagliptin to ongoing glimepiride therapy in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks leads to improved glycemic control. Diabetology International, 2(1): 32-44	Nicht E4
(681)	Tajima, N.; Kadowaki, T.; Okamoto, T.; Sato, A.; Okuyama, K.; Minamide, T.Arjona Ferreira, J. C.. 2013. Sitagliptin added to voglibose monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes Investigation, 4(6): 595-604	Nicht E4
(682)	Tajiri, Y.. 2017. Long term efficacy and tolerability of sitagliptin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. [Japanese]. Therapeutic Research, 38(2): 179-184	Nicht E4
(683)	Tajiri, Y.; Kawano, S.; Hirao, S.; Oshige, T.; Iwata, S.; Ono, Y.; Inada, C.; Akashi, T.; Hayashi, H.; Sato, Y.; Tojikubo, M.Yamada, K.. 2014. Adding of Sitagliptin on Insulin Therapy Effectively and Safely Reduces a Hemoglobin A1c Level and Glucose Fluctuation in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. International Scholarly Research Notices Online, 2014: 639489	Nicht E4
(684)	Tajiri, Y.; Tsuruta, M.; Ohki, T.; Kato, T.; Sasaki, Y.; Tanaka, K.; Kono, S.; Tojikubo, M.Yamada, K.. 2012. Long-term efficacy of sitagliptin for the treatment of type 2 diabetic patients in Japan. Endocrine Journal, 59(3): 197-204	Nicht E4
(685)	Takahara, M.; Shiraiwa, T.; Katakami, N.; Matsuoka, T. A.Shimomura, I.. 2014. Efficacy of adding once-daily insulin glulisine in japanese type 2 diabetes patients treated with insulin glargine and sitagliptin. Diabetes Technology and Therapeutics, 16(10): 633-639	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(686)	Takahashi, H.; Sakai, K.; Kawanishi, K.; Suzuki, J.; Igawa, K.; Sankoda, K.; Noto, T.Nagasaka, Y.. 2015. Efficacy of switching from premix analog insulin twice daily injection to insulin glargine once daily injection with sitagliptin. Diabetology International, 6(1): 33-38	Nicht E4
(687)	Takai, M.; Ishikawa, M.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Kubota, A.; Amemiya, H.; Iizuka, T.; Iemitsu, K.; Iwasaki, T.; Uehara, G.; Umezawa, S.; Obana, M.; Kaneshige, H.; Kaneshiro, M.; Kawata, T.; Sasai, N.; Saito, T.; Takuma, T.; Takeda, H.; Tanaka, K.; Tsurui, N.; Nakajima, S.; Hoshino, K.; Honda, S.; Machimura, H.; Matoba, K.; Minagawa, F.; Minami, N.; Miyairi, Y.; Mokubo, A.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Miyakawa, M.; Naka, Y.; Terauchi, Y.; Tanaka, Y.Matsuba, I.. 2014. Safety and efficacy of adding sitagliptin to insulin in patients with type 2 diabetes: The ASSIST-K study. Diabetes Research and Clinical Practice, 103(3): e30-e33	Nicht E4
(688)	Takatori, S.; Hamada, Y.; Tanaka, A.; Akiyama, S.; Namba, H.; Tanaka, M.; Kawasaki, H.Araki, H.. 2016. Factors Contributing to the Clinical Effectiveness of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes. Clinical Therapeutics, 38(2): 398-403	Nicht E4
(689)	Takeshita, A.; Koriyama, N.; Ogiso, K.; Akao, A.; Otsuji, M.; Minobe, M.; Goto, T.; Fujisaki, N.; Higo, A.Nishio, Y.. 2014. Comprehensive improvement effects of sitagliptin over various clinical indicators in type 2 diabetes patients. [Japanese]. Therapeutic Research, 35(2): 163-170	Nicht E4
(690)	Takeshita, Y.; Takamura, T.; Kita, Y.; Takazakura, A.; Kato, K.; Isobe, Y.Kaneko, S.. 2015. Sitagliptin versus mitiglinide switched from mealtime dosing of a rapid-acting insulin analog in patients with type 2 diabetes: a randomized, parallel-group study. BMJ Open Diabetes Research & Care, 3(1): e000122	Nicht E4
(691)	Takihata, M.; Nakamura, A.; Tajima, K.; Inazumi, T.; Komatsu, Y.; Tamura, H.; Yamazaki, S.; Kondo, Y.; Yamada, M.; Kimura, M.Terauchi, Y.. 2013. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: The COMPASS randomized controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(5): 455-462	Nicht E4
(692)	Tamez-Perez, H. E.. 2015. Efficacy and safety of initial treatment with glimpeiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. [Spanish]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 53(2): 142-148	Nicht E4
(693)	Tamez-Perez, H. E.Grupo de Estudio, S.. 2015. [Efficacy and safety of initial treatment with glimpeiride versus sitagliptin in type 2 diabetes]. Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 53(2): 142-8	DUPLIKAT
(694)	Tanaka, A.; Yoshida, H.; Nanasato, M.; Oyama, J. I.; Ishizu, T.; Ajioka, M.; Ishiki, R.; Saito, M.; Shibata, Y.; Kaku, K.; Maemura, K.; Higashi, Y.; Inoue, T.; Murohara, T.Node, K.. 2018. Sitagliptin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients receiving primary or secondary prevention of cardiovascular disease: A subgroup analysis of the PROLOGUE study. International Journal of Cardiology.,	Nicht E4
(695)	Tanaka, T.; Goto, H.; Araki, R.; Yamamoto, M.; Tanaka, T.; Fujiwara, R.Murata, K.. 2014. Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes switched from glinides. Journal of Diabetes Investigation, 5(2): 199-205	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(696)	Tanemura, N.; Uyama, Y.; Nagashima, K.; Suzuki, T.; Asahina, Y.; Kobayashi, Y.; Iyo, M.; Yokote, K.Hanaoka, H.. 2016. Comparison of Drug Use Between Clinical Practice and Regulatory Approval: Results in Older Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis, Diabetes, High Blood Pressure, or Depression. Therapeutic Innovation and Regulatory Science, 50(6): 743-750	Nicht E5
(697)	Tang, H.; Li, G.; Zhao, Y.; Wang, F.; Gower, E. W.; Shi, L.Wang, T.. 2018. Comparisons of diabetic retinopathy events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(5): 1262-1279	Nicht E5
(698)	Tang, Y.; Huang, X.; Liu, J.; Shankar, R. R.; Ganz, M. L.Rajpathak, S.. 2017. The effects of a sitagliptin formulary restriction program on diabetes medication use. American Health and Drug Benefits, 10(9): 456-462	Nicht E4
(699)	Tang, Y. Z.; Wang, G.; Jiang, Z. H.; Yan, T. T.; Chen, Y. J.; Yang, M.; Meng, L. L.; Zhu, Y. J.; Li, C. G.; Li, Z.; Yu, P.Ni, C. L.. 2015. Efficacy and safety of vildagliptin, sitagliptin, and linagliptin as add-on therapy in Chinese patients with T2DM inadequately controlled with dual combination of insulin and traditional oral hypoglycemic agent. Diabetology and Metabolic Syndrome, 7 (1) (no pagination)(87)	Nicht E4
(700)	Tanimoto, M.; Kanazawa, A.; Hirose, T.; Yoshihara, T.; Kobayashi-Kimura, S.; Nakanishi, R.; Tosaka, Y.; Sasaki-Omote, R.; Kudo-Fujimaki, K.; Komiya, K.; Ikeda, F.; Someya, Y.; Mita, T.; Fujitani, Y.Watada, H.. 2015. Comparison of sitagliptin with nateglinide on postprandial glucose and related hormones in drug-naive Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study. Journal of Diabetes Investigation, 6(5): 560-566	Nicht E4
(701)	Tatosian, D. A.; Guo, Y.; Schaeffer, A. K.; Gaibu, N.; Popa, S.; Stoch, A.et al.. 2013. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 4(2): 431-42	Nicht E4
(702)	Tebboth, A.; Lee, S.; Scowcroft, A.; Bingham-Gardiner, P.; Spencer, W.; Bolodeoku, J.Hassan, S. W.. 2016. Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Initiating Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Retrospective Study of UK General Practice. Clinical Therapeutics, 38(8): 1825.e15-1832	Nicht E4
(703)	Tebboth, A.; Lee, S.; Scowcroft, A.; Bingham-Gardiner, P.; Spencer, W.; Bolodeoku, J.Hassan, S. W.. 2016. Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Initiating Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Retrospective Study of UK General Practice.[Erratum appears in Clin Ther. 2017 Mar;39(3):662-662.e15; PMID: 28187861], [Erratum appears in Clin Ther. 2017 Jun;39(6):1266-1270; PMID: 28522209]. Clinical Therapeutics, 38(8): 1825-1832.e15	Nicht E5
(704)	Tebboth, A.; Lee, S.; Scowcroft, A.; Bingham-Gardiner, P.; Spencer, W.; Bolodeoku, J.Hassan, S. W.. 2017. Corrigendum to 'Demographic and clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus patients initiating dipeptidyl peptidase-4 inhibitors - a retrospective study of UK general practice' (Clinical Therapeutics (2016) 38 8(1825-1832.e15)(S0149291816304490)(10.1016/j.clinthera.2016.07.006)). Clinical Therapeutics, 39(6): 1266-1270	DUPLIKAT

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(705)	Terauchi, Y.; Yamada, Y.; Ishida, H.; Ohsugi, M.; Kitaoka, M.; Satoh, J.; Yabe, D.; Shihara, N.Seino, Y.. 2017. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged >= 60 years (START-J trial). Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(8): 1188-1192	Nicht E4
(706)	Terauchi, Y.; Yamada, Y.; Watada, H.; Nakatsuka, Y.; Shiosakai, K.; Washio, T.Taguchi, T.. 2018. Efficacy and safety of the GPR119 agonist DS-8500a in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with inadequate glycemic control on sitagliptin: A phase 2 randomized placebo-controlled study. Journal of Diabetes Investigation, 01: 01	Nicht E4
(707)	Thayer, S.; Aguilar, R.; Korrer, S.Chow, W.. 2017. HbA<inf>1c</inf> Outcomes in Patients Treated With Canagliflozin Versus Sitagliptin in US Health Plans. Clinical Therapeutics, 39(10): 2061-2072	Nicht E4
(708)	Thayer, S.; Chow, W.; Korrer, S.Aguilar, R.. 2016. Real-world evaluation of glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Current Medical Research and Opinion, 32(6): 1087-1096	Nicht E4
(709)	Theiss, H. D.; Brenner, C.; Engelmann, M. G.; Zaruba, M. M.; Huber, B.; Henschel, V.; Mansmann, U.; Wintersperger, B.; Reiser, M.; Steinbeck, G.Franz, W. M.. 2010. Safety and efficacy of SITAgliptin plus GRanulocyte-colony-stimulating factor in patients suffering from Acute Myocardial Infarction (SITAGRAMI-Trial)--rationale, design and first interim analysis. International Journal of Cardiology, 145(2): 282-4	Nicht E4
(710)	Tian, M.; Liang, Z.; Liu, R.; Li, K.; Tan, X.; Luo, Y.; Yang, M.; Gu, H. F.; Liu, H.; Li, L.Yang, G.. 2016. Effects of sitagliptin on circulating zinc-alpha2-glycoprotein levels in newly diagnosed type 2 diabetes patients: A randomized trial. European Journal of Endocrinology, 174(2): 147-155	Nicht E4
(711)	Timofte, L.; Stratmann, B.; Bojita, M. T.; Quester, W.Tschoepe, D.. 2015. Global view on safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: The study shows data from clinical routine use in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Stoffwechsel und Herz, 24(1): 19-27	Nicht E4
(712)	Timofte, L.; Stratmann, B.; Quester, W.; Bojita, M. T.Tschoepe, D.. 2013. Liraglutide and DPP-4 inhibitors - side effects comparative clinical study. Clujul Medical, 86(2): 111-3	Nicht E4
(713)	Toh, S.; Hampp, C.; Reichman, M. E.; Graham, D. J.; Balakrishnan, S.; Pucino, F.; Hamilton, J.; Lendle, S.; Iyer, A.; Rucker, M.; Pimentel, M.; Nathwani, N.; Griffin, M. R.; Brown, N. J.Fireman, B. H.. 2016. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: A retrospective cohort study. Annals of Internal Medicine, 164(11): 705-714	Nicht E4
(714)	Toh, S.; Hampp, C.; Reichman, M. E.; Graham, D. J.; Balakrishnan, S.; Pucino, F.; Hamilton, J.; Lendle, S.; Iyer, A.; Rucker, M.; Pimentel, M.; Nathwani, N.; Griffin, M. R.; Brown, N. J.Fireman, B. H.. 2016. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study.[Erratum appears in Ann Intern Med. 2016 Aug 16;165(4):304; PMID: 27538170]. Annals of Internal Medicine, 164(11): 705-14	DUPLIKAT

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(715)	Tojikubo, M.Tajiri, Y.. 2017. Different effects of linagliptin and sitagliptin on blood pressure and renal function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetology International, 8(4): 397-401	Nicht E4
(716)	Tokuyama, H.; Kawamura, H.; Fujimoto, M.; Kobayashi, K.; Nieda, M.; Okazawa, T.; Takemoto, M.Shimada, F.. 2013. A low-grade increase of serum pancreatic exocrine enzyme levels by dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, 100(3): e66-e69	Nicht E4
(717)	Tomiyama, H.; Miwa, T.; Kan, K.; Matsuhisa, M.; Kamiya, H.; Nanasato, M.; Kitano, T.; Sano, H.; Ohno, J.; Iida, M.; Sata, M.; Yamada, H.; Maemura, K.; Tanaka, A.; Murohara, T.Node, K.. 2016. Impact of glycemic control with sitagliptin on the 2-year progression of arterial stiffness: A sub-analysis of the PROLOGUE study. Cardiovascular Diabetology, 15 (1) (no pagination)(150)	Nicht E4
(718)	Tomonaga, O.; Sakura, H.; Hashimoto, N.; Sasamoto, K.; Ohashi, H.; Hasumi, S.; Ujihara, N.; Kasahara, T.; Nunome, H.; Honda, M.; Iwamoto, Y.Investigators, J. S.. 2018. Renal Function During an Open-Label Prospective Observational Trial of Sitagliptin in Patients With Diabetes: A Sub-Analysis of the JAMP Study. Journal of Clinical Medicine Research, 10(1): 32-40	Nicht E4
(719)	Tonneijck, L.; Smits, M. M.; Muskiet, M. H.; Hoekstra, T.; Kramer, M. H.; Danser, A. H.; Ter Wee, P. M.; Diamant, M.; Joles, J. A.van Raalte, D. H.. 2016. Renal Effects of DPP-4 Inhibitor Sitagliptin or GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Diabetes Care, 39(11): 2042-2050	Nicht E4
(720)	Traina, S.; Guthrie, R.Slee, A.. 2014. The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: Results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes. Postgraduate Medicine, 126(3): 7-15	Nicht E4
(721)	Tremblay, A. J.; Lamarche, B.; Deacon, C. F.; Weisnagel, S. J.Couture, P.. 2011. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 13(4): 366-373	Nicht E4
(722)	Tremblay, A. J.; Lamarche, B.; Deacon, C. F.; Weisnagel, S. J.Couture, P.. 2014. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes. Metabolism: Clinical and Experimental, 63(9): 1141-1148	Nicht E4
(723)	Tremblay, A. J.; Lamarche, B.; Kelly, I.; Charest, A.; Lepine, M. C.; Droit, A.Couture, P.. 2014. Effect of sitagliptin therapy on triglyceride-rich lipoprotein kinetics in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 16(12): 1223-1229	Nicht E4
(724)	Trifiro, G.; Parrino, F.; Pizzimenti, V.; Giorgianni, F.; Sultana, J.; Muscianisi, M.; Troncone, C.; Tari, D. U.; Arcoraci, V.; Santoro, D.; Russo, G.; Lacava, V.Caputi, A. P.. 2016. The Management of Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study in Southern Italy. Clinical Drug Investigation, 36(3): 203-212	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(725)	Tseng, C. H.. 2015. Sitagliptin increases acute pancreatitis risk within 2 years of its initiation: A retrospective cohort analysis of the National Health Insurance database in Taiwan. Annals of Medicine, 47(7): 561-569	Nicht E4
(726)	Tseng, C. H.. 2016. Sitagliptin and heart failure hospitalization in patients with type 2 diabetes. Oncotarget, 7(38): 62687-62696	Nicht E4
(727)	Tseng, C. H.. 2016. Sitagliptin use and thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. Oncotarget, 7(17): 24871-24879	Nicht E4
(728)	Tseng, C. H.. 2016. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. European Journal of Clinical Investigation, 46(1): 70-79	Nicht E4
(729)	Tseng, C. H.. 2017. Sitagliptin May Reduce Breast Cancer Risk in Women With Type 2 Diabetes. Clinical Breast Cancer, 17(3): 211-218	Nicht E4
(730)	Tseng, C. H.. 2017. Sitagliptin and oral cancer risk in type 2 diabetes patients. Oncotarget, 8(57): 96753-96760	Nicht E4
(731)	Tseng, C. H.. 2017. Sitagliptin may reduce prostate cancer risk in male patients with type 2 diabetes. Oncotarget, 8(12): 19057-19064	Nicht E4
(732)	Tsilidis, K. K.; Capothanassi, D.; Allen, N. E.; Rizos, E. C.; Lopez, D. S.; Van Veldhoven, K.; Sacerdote, C.; Ashby, D.; Vineis, P.; Tzoulaki, I.Ioannidis, J. P. A.. 2014. Metformin does not affect cancer risk: A cohort study in the U.K. clinical practice research datalink analyzed like an intention-to-treat trial. Diabetes Care, 37(9): 2522-2532	Nicht E4
(733)	Tsukube, S.; Kadowaki, T.Odawara, M.. 2016. Efficacy and safety assessment of basal supported oral therapy (BOT) with insulin glargine in a real-life clinical setting, stratified by concomitant orally administered antidiabetic agent (OAD) regimens including dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i): subanalysis of the ALOHA2 study, drug-use surveillance in Japan. Diabetology International, 7(3): 299-307	Nicht E7
(734)	Tsurutani, Y.; Nakai, K.; Inoue, K.; Kosuke, A.; Mukai, S.; Maruyama, S.; Iizuka, T.; Matsuzawa, Y.; Saito, J.; Omura, M.Nishikawa, T.. 2018. Comparative study of ipragliflozin with sitagliptin on multiple metabolic changes in Japanese patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. Diabetes, Obesity & Metabolism, 12: 12	Nicht E4
(735)	Tsurutani, Y.; Omura, M.; Matsuzawa, Y.; Saito, J.; Higa, M.; Taniyama, M.Nishikawa, T.. 2017. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin on Atherosclerosis, beta-Cell Function, and Glycemic Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who are Treatment Naive or Poorly Responsive to Antidiabetes Agents: A Multicenter, Prospective Observational, Uncontrolled Study. Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental, 84: 26-31	Nicht E4
(736)	Turner, L. W.; Nartey, D.; Stafford, R. S.; Singh, S.Alexander, G. C.. 2014. Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S., 1997-2012. Diabetes Care, 37(4): 985-992	Nicht E5
(737)	Uchino, H.Kaku, K.. 2012. A novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, anagliptin, improved the daily blood glucose profile. [Japanese]. Japanese Pharmacology and Therapeutics, 40(10): 859-869	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(738)	Ueda, S.; Shimabukuro, M.; Arasaki, O.; Node, K.; Nomiyama, T.Morimoto, T.. 2018. Effect of Anagliptin and Sitagliptin on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetic Patients with Dyslipidemia and Cardiovascular Risk: Rationale and Study Design of the REASON Trial. Cardiovascular Drugs and Therapy, 32(1): 73-80	Nicht E4
(739)	Ujihara, N.; Sakura, H.; Hashimoto, N.; Sasamoto, K.; Ohashi, H.; Hasumi, S.; Kasahara, T.; Tomonaga, O.; Nunome, H.; Honda, M.; Iwamoto, Y.; Sato, A.; Miyashita, A.; Kokubo, A.; Tsuchiya, A.; Hirohara, D.; Kogure, D.; Kasahara, D.; Tanaka, H.; Tezuka, H.; Kuroki, H.; Ogino, J.; Kin, K.; Muto, K.; Suzuki, K.; Iseki, K.; Watanabe, K.; Higami, K.; Matsumura, K.; Nakajima, K.; Shin, K.; Koizumi, K.; Saneshige, M.; Sekine, M.; Yaida, M.; Kiuchi, M.; Mugishima, M.; Osawa, M.; Banno, M.; Yamamoto, M.; Hiratsuka, M.; Hosoya, M.; Atsuta, M.; Kato, M.; Morita, M.; Miyamae, M.; Iijima, M.; Okuyama, N.; Hisano, N.; Tsuchiya, N.; Wada, R.; Momose, R.; Otake, S.; Maruyama, S.; Takada, S.; Dan, S.; Nishizawa, S.; Yamashita, S.; Saneshige, S.; Teno, S.; Tsuruta, S.; Kumakura, S.; Kijima, S.; Kondo, T.; Onishi, T.; Kudo, T.; Sugiura, T.; Ishiguro, T.; Suzuki, Y.; Tomita, Y.; Takano, Y.; Akimoto, Y.; Odanaka, Y.; Tasaka, Y.; Aiso, Y.; Inoue, Y.Kobayashi, Y.. 2018. Efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and comparison of hypoglycemic action of concomitant medications: a subanalysis of the JAMP study. Diabetology International, 9(1): 56-65	Nicht E4
(740)	Umayahara, R.; Yonemoto, T.; Kyou, C.; Morishita, K.; Ogawa, T.; Taguchi, Y.Inoue, T.. 2014. Low-dose glimepiride with sitagliptin improves glycemic control without dose-dependency in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on high-dose glimepiride. Endocrine Journal, 61(12): 1163-1170	Nicht E4
(741)	Umetsu, R.; Nishibata, Y.; Abe, J.; Suzuki, Y.; Hara, H.; Nagasawa, H.; Kinosada, Y.Nakamura, M.. 2014. [Evaluation of the association between the use of oral anti-hyperglycemic agents and hypoglycemia in Japan by data mining of the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database]. Yakugaku Zasshi - Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 134(2): 299-304	Nicht E4
(742)	Umezawa, S.; Kubota, A.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Matoba, K.; Jin, Y.; Minagawa, F.; Obana, M.; Iemitsu, K.; Ito, S.; Amamiya, H.; Kaneshiro, M.; Takai, M.; Kaneshige, H.; Hoshino, K.; Ishikawa, M.; Minami, N.; Takuma, T.; Sasai, N.; Aoyagi, S.; Kawata, T.; Mokubo, A.; Miyairi, Y.; Takeda, H.; Honda, S.; Machimura, H.; Motomiya, T.; Waseda, M.; Naka, Y.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2015. Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ASSET-K study. BMC Endocrine Disorders, 15 (1) (no pagination)(34)	Nicht E4
(743)	Umpierrez, G. E.; Gianchandani, R.; Smiley, D.; Jacobs, S.; Wesorick, D. H.; Newton, C.; Farrokhi, F.; Peng, L.; Reyes, D.; Lathkar-Pradhan, S.Pasquel, F.. 2013. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of generalmedicine and surgery patients with type 2 diabetes: A pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care, 36(11): 3430-3435	Nicht E4
(744)	Valensi, P.; de Pouvourville, G.; Benard, N.; Chanut-Vogel, C.; Kempf, C.; Eymard, E.; Moisan, C.Dallongeville, J.. 2015. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. Diabetes and Metabolism, 41(3): 231-238	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(745)	Valensi, P.; Eymard, E.; Dejager, S.; Moisan, C.Dallongeville, J.. 2016. Observational Study ODYSSEE: Maintenance duration of dual therapy metformin-sitagliptin vs. metformin-sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. Medecine des Maladies Metaboliques, 10(8): 751-755	Nicht E4
(746)	Van Gaal, L.; Souhami, E.; Zhou, T.Aronson, R.. 2014. Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist lixisenatide versus the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in young (<50 years) obese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Clinical and Translational Endocrinology, 1(2): 31-37	Nicht E4
(747)	Vashisht, R.; Jung, K.Shah, N.. 2016. Learning Effective Treatment Pathways for Type-2 Diabetes from a clinical data warehouse. Amia .., Annual Symposium proceedings. AMIA Symposium. 2016: 2036-2042	Nicht E4
(748)	Velija-Asimi, Z.; Izetbegovic, S.; Karamehic, J.; Coric, J.; Panjeta, M.; Macic-Dzankovic, A.; Djelilovic-Vranic, J.Dizdarevic-Bostandzic, A.. 2013. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in treatment of obese patients with type 2 diabetes. Medicinski arhiv, 67(5): 365-367	Nicht E4
(749)	Viljoen, A.; Meek, C. L.; Gadsby, R.; Viljoen, S.; Langerman, H.Sinclair, A. J.. 2013. The tolerability and safety of DPP-4 inhibitors for the treatment of older people with type 2 diabetes mellitus: An observational study. British Journal of Diabetes and Vascular Disease, 13(4): 187-191	Nicht E4
(750)	Vilsboll, T.; Rosenstock, J.; Yki-Jarvinen, H.; Cefalu, W. T.; Chen, Y.; Luo, E.; Musser, B.; Andryuk, P. J.; Ling, Y.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.; Engel, S. S.Katz, L.. 2010. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(2): 167-177	nicht E4
(751)	Violante, R.; Oliveira, J. H.; Yoon, K. H.; Reed, V. A.; Yu, M. B.; Bachmann, O. P.; Ludemann, J.Chan, J. Y.. 2012. A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin. Diabetic Medicine, 29(11): e417-24	nicht E4
(752)	Wainstein, J.; Katz, L.; Engel, S. S.; Xu, L.; Golm, G. T.; Hussain, S.; O'Neill, E. A.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2012. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(5): 409-418	nicht E4
(753)	Wan, H.; Zhao, D.; Shen, J.; Lu, L.; Zhang, T.Chen, Z.. 2016. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion and add-on therapy with sitagliptin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Research, 2016 (no pagination)(9849328)	nicht E4
(754)	Wang, K. L.; Liu, C. J.; Chao, T. F.; Huang, C. M.; Wu, C. H.; Chen, S. J.; Yeh, C. M.; Chen, T. J.; Lin, S. J.Chiang, C. E.. 2014. Sitagliptin and the risk of hospitalization for heart failure: A population-based study. International Journal of Cardiology, 177(1): 86-90	nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(755)	Wang, S. H.; Chen, D. Y.; Lin, Y. S.; Mao, C. T.; Tsai, M. L.; Hsieh, M. J.; Chou, C. C.; Wen, M. S.; Wang, C. C.; Hsieh, I. C.; Hung, K. C.Chen, T. H.. 2015. Cardiovascular outcomes of sitagliptin in type 2 diabetic patients with acute myocardial infarction, a population-based cohort study in Taiwan. PLoS ONE, 10 (6) (no pagination)(e0131122)	nicht E4
(756)	Wang, T.; McNeill, A. M.; Chen, Y.; O'Neill, E. A.Engel, S. S.. 2018. Characteristics of Elderly Patients Initiating Sitagliptin or Non-DPP-4-Inhibitor Oral Antihyperglycemic Agents: Analysis of a Cross-Sectional US Claims Database. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders, 12: 12	nicht E4
(757)	Wang, W.; Ning, G.; Ma, J.; Liu, X.; Zheng, S.; Wu, F.; Xu, L.; O'Neill, E. A.; Fujita, K. P.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.Shankar, R. R.. 2017. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. Current Medical Research and Opinion, 33(4): 693-699	nicht E4
(758)	Warrer, P.; Jensen, P.; Aagaard, L.; Jensen, L.; Brunak, S.; Krag, M.; Rossing, P.; Almdal, T.; Andersen, H.Hansen, E.. 2015. Identification of possible adverse drug reactions in clinical notes: The case of glucose-lowering medicines. Journal of Research in Pharmacy Practice, 4(2): 64-72	Nicht E4
(759)	Watanabe, T.; Tamura, Y.; Kakehi, S.; Funayama, T.; Gastaldelli, A.; Takeno, K.; Kawaguchi, M.; Yamamoto, R.; Sato, F.; Ikeda, S.; Taka, H.; Fujimura, T.; Fujitani, Y.; Kawamori, R.Watada, H.. 2015. Effects of sitagliptin on ectopic fat contents and glucose metabolism in type 2 diabetic patients with fatty liver: A pilot study. Journal of Diabetes Investigation, 6(2): 164-72	Nicht E4
(760)	Weinrauch, L. A.; Segal, A. R.; Bayliss, G. P.; Liu, J.; Wisniewski, E.D'Elia, J. A.. 2017. Changes in treatment of hyperglycemia in a hypertensive type 2 diabetes population as renal function declines. Clinical Kidney Journal, 10(5): 661-665	nicht E4
(761)	Weinstock, R. S.; Guerci, B.; Umpierrez, G.; Nauck, M. A.; Skrivanek, Z.Milicevic, Z.. 2015. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): A randomized, phase III study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(9): 849-858	Nicht E4
(762)	Weir, D. L.; McAlister, F. A.; Senthilselvan, A.; Minhas-Sandhu, J. K.Eurich, D. T.. 2014. Sitagliptin Use in Patients With Diabetes and Heart Failure. A Population-Based Retrospective Cohort Study. JACC: Heart Failure, 2(6): 573-582	nicht E4
(763)	White, P. C.; Chamberlain-Shea, H.de la Morena, M. T.. 2010. Sitagliptin treatment of patients with type 2 diabetes does not affect CD4+ T-cell activation. Journal of Diabetes and its Complications, 24(3): 209-213	nicht E4
(764)	Widlansky, M. E.; Puppala, V. K.; Suboc, T. M.; Malik, M.; Branum, A.; Signorelli, K.; Wang, J.; Ying, R.; Tanner, M. J.Tyagi, S.. 2017. Impact of DPP-4 inhibition on acute and chronic endothelial function in humans with type 2 diabetes on background metformin therapy. Vascular Medicine (United Kingdom), 22(3): 189-196	nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(765)	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 E8
(766)	Williams-Herman, D.; Johnson, J.; Teng, R.; Golm, G.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.Amatruda, J. M.. 2010. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 12(5): 442-451	nicht E4
(767)	Williams-Herman, D.; Johnson, J.; Teng, R.; Luo, E.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.Amatruda, J. M.. 2009. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: A 54-week study. Current Medical Research and Opinion, 25(3): 569-583	nicht E4
(768)	Williams-Herman, D.; Round, E.; Swern, A. S.; Musser, B.; Davies, M. J.; Stein, P. P.; Kaufman, K. D.Amatruda, J. M.. 2008. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: A pooled analysis. BMC Endocrine Disorders, 8 (no pagination)(14)	Nicht E8
(769)	Williams-Herman, D.; Xu, L.; Teng, R.; Golm, G. T.; Johnson, J.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2012. Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(1): 67-76	nicht E4
(770)	Wysham, C. H.; Lefebvre, P.; Pilon, D.; Ingham, M.; Lafeuille, M. H.; Emond, B.; Kamstra, R.; Chow, W.; Pfeifer, M.Duh, M. S.. 2017. Quality measure and weight loss assessment in patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. BMC Endocrine Disorders, 17 (1) (no pagination)(32)	Nicht E4
(771)	Xiao, X.; Cui, X.; Zhang, J.; Han, Z.; Xiao, Y.; Chen, N.; Li, B.; Cheng, M.; Gao, H.Tang, K.. 2016. Effects of sitagliptin as initial therapy in newly diagnosed elderly type 2 diabetics: A randomized controlled study. Experimental and Therapeutic Medicine, 12(5): 3002-3008	Nicht E4
(772)	Xu, L.; Man, C. D.; Charbonnel, B.; Meninger, G.; Davies, M.; Williams-Herman, D.; Cobelli, C.Stein, P.. 2008. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: A model-based approach. Diabetes, Obesity and Metabolism, 10(12): 1212-1220	Nicht E4
(773)	Xu, N.; Yang, Y. R.Jin, W. B.. 2014. Clinical effects of sitagliptin and repaglinide in glycemic control and gastrointestinal hormone regulation in patients with diabetic enteropathy. [Chinese]. World Chinese Journal of Digestology, 22(23): 3536-3540	Nicht E4
(774)	Xu, W.; Mu, Y.; Zhao, J.; Zhu, D.; Ji, Q.; Zhou, Z.; Yao, B.; Mao, A.; Engel, S. S.; Zhao, B.; Bi, Y.; Zeng, L.; Ran, X.; Lu, J.; Ji, L.; Yang, W.; Jia, W.Weng, J.. 2017. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial. Science China, Life sciences. 60(3): 225-238	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(775)	Yabiku, K.; Mutoh, A.; Miyagi, K.Takasu, N.. 2017. Effects of Oral Antidiabetic Drugs on Changes in the Liver-to-Spleen Ratio on Computed Tomography and Inflammatory Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Therapeutics, 39(3): 558-566	Nicht E4
(776)	Yagi, S.; Aihara, K. I.; Akaike, M.; Fukuda, D.; Salim, H. M.; Ishida, M.; Matsuura, T.; Ise, T.; Yamaguchi, K.; Iwase, T.; Yamada, H.; Soeki, T.; Wakatsuki, T.; Shimabukuro, M.; Matsumoto, T.Sata, M.. 2015. Predictive factors for efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolism Journal, 39(4): 342-347	Nicht E4
(777)	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.. 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) (no pagination)(63)	Nicht E4
(778)	Yamada, Y.; Senda, M.; Naito, Y.; Tamura, M.; Watanabe, D.; Shuto, Y.Urita, Y.. 2017. Reduction of postprandial glucose by lixisenatide vs sitagliptin treatment in Japanese patients with type 2 diabetes on background insulin glargine: A randomized phase IV study (NEXTAGE Study). Diabetes, Obesity and Metabolism, 19(9): 1252-1259	Nicht E4
(779)	Yamada, Y.; Terauchi, Y.; Watada, H.; Nakatsuka, Y.; Shiosakai, K.; Washio, T.Taguchi, T.. 2018. Efficacy and Safety of GPR119 Agonist DS-8500a in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study. Advances in Therapy, 35(3): 367-381	Nicht E4
(780)	Yanai, H.; Adachi, H.; Hamasaki, H.; Masui, Y.; Yoshikawa, R.; Moriyama, S.; Mishima, S.Sako, A.. 2012. Effects of 6-month sitagliptin treatment on glucose and lipid metabolism, blood pressure, body weight and renal function in type 2 diabetic patients: a chart-based analysis. Journal of Clinical Medicine Research, 4(4): 251-8	Nicht E4
(781)	Yang, F.; Yu, T.; Li, K.; Jiang, X.; Li, J.Wang, J.. 2017. Sitagliptin reduces transforming growth factor-beta1 and platelet derived growth factor-BB in regulation of UAER in type 2 diabetic nephropathy stage III patients. Biomedical Research (India), 28(6): 2571-2577	Nicht E4
(782)	Yang, H. K.; Kang, B.; Lee, S. H.; Kim, H. S.; Yoon, K. H.; Cha, B. Y.Cho, J. H.. 2015. Effects of 6-month sitagliptin treatment on insulin and glucagon responses in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolism Journal, 39(4): 335-341	Nicht E4
(783)	Yang, T. L.; Shen, M. C.; Yu, M. L.; Huang, Y. B.Chen, C. Y.. 2016. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Journal of Food and Drug Analysis, 24(2): 450-454	Nicht E4
(784)	Yang, T. Y.; Liaw, Y. P.; Huang, J. Y.; Chang, H. R.; Chang, K. W.Ueng, K. C.. 2016. Association of Sitagliptin with cardiovascular outcome in diabetic patients: a nationwide cohort study. Acta Diabetologica, 53(3): 461-468	Nicht E4
(785)	Yang, W.; Guan, Y.; Shentu, Y.; Li, Z.; Johnson-Levonas, A. O.; Engel, S. S.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.Alba, M.. 2012. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes, 4(3): 227-237	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(786)	Ye, Z.; Li, H.; Lu, H.; Su, Q.Li, L.. 2017. Long-term effects of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: results from the PROLOGUE study. Oncotarget, 8(67): 111979-111997	Nicht E4
(787)	Yeo, Q. Q.; Chong, J. B. K.; Chung, W. L.Chen, L. L.. 2017. Drug related problems detected during a brown bag review by a pharmacist-initiated Octo-Pills programme in Singapore. Journal of Applied Pharmacy, 9 (3) (no pagination)(1000241)	Nicht E4
(788)	Yilmaz, Y.; Yonal, O.; Deyneli, O.; Celikel, C. A.; Kalayci, C.Duman, D. G.. 2012. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 75(2): 240-244	Nicht E4
(789)	Yokoh, H.; Kobayashi, K.; Sato, Y.; Takemoto, M.; Uchida, D.; Kanatsuka, A.; Kuribayashi, N.; Terano, T.; Hashimoto, N.; Sakurai, K.; Hanaoka, H.; Ishikawa, K.; Onishi, S.Yokote, K.. 2015. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin or pioglitazone alone (Study for an Ultimate Combination Therapy to Control Diabetes with Sitagliptin-1): A multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. Journal of Diabetes Investigation, 6(2): 182-191	Nicht E4
(790)	Yokoyama, H.; Hirao, K.; Yamaguchi, K.; Oishi, M.; Lee, G.; Yagi, N.; Takamura, H.Kashiwagi, A.. 2014. Liraglutide Versus Sitagliptin in a 24-week, Multicenter, Open-label, Randomized, Parallel-group Study in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients Responding Inadequately to a Sulfonylurea and/or One or Two Other Oral Antidiabetic Drugs (JDDM 33). Japanese Clinical Medicine, 5: 33-41	Nicht E4
(791)	Yoon, K. H.; Shockey, G. R.; Teng, R.; Golm, G. T.; Thakkar, P. R.; Meehan, A. G.; Williams-Herman, D. E.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.Steinberg, H.. 2011. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of beta-cell function in patients with type 2 diabetes. International Journal of Clinical Practice, 65(2): 154-164	Nicht E4
(792)	Yoon, K. H.; Steinberg, H.; Teng, R.; Golm, G. T.; Lee, M.; O'Neill, E. A.; Kaufman, K. D.Goldstein, B. J.. 2012. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes: A 54-week study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 14(8): 745-752	Nicht E4
(793)	Yoshioka, K.. 2013. Efficacy of initial basal-supported oral therapy with sitagliptin in untreated type 2 diabetes. Diabetes Therapy, 4(2): 409-416	Nicht E4
(794)	Yoshizumi, H.; Ejima, T.; Nagao, T.Wakisaka, M.. 2018. Recovery from diabetic macular edema in a diabetic patient after minimal dose of a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. American Journal of Case Reports, 19: 462-466	Nicht E5
(795)	Yuan, G.; Hu, H.; Wang, S.; Yang, Q.; Yu, S.; Sun, W.; Qian, W.; Mao, C.; Zhou, L.; Chen, D.; Wang, Z.; Gong, Q.Wang, D.. 2015. Improvement of beta-cell function ameliorated glycemic variability in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after shortterm continuous subcutaneous insulin infusion or in combination with sitagliptin treatment: A randomized control trial. Endocrine Journal, 62(9): 817-834	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(796)	Yuan, G.; Jia, J.; Zhang, C.; Yu, S.; Dong, S.; Ye, J.; Zhu, T.; Tang, B.; Qian, W.; Wang, D.; Yang, L.; Zhou, L.Mao, C.. 2014. Safety and efficacy of sitagliptin in combination with transient continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Endocrine Journal, 61(5): 513-521	Nicht E4
(797)	Yuasa, S.; Sato, K.; Furuki, T.; Minamizawa, K.; Sakai, H.; Numata, Y.; Chin, K.; Kojima, J.; Miyakawa, M.Matsuba, I.. 2017. Primary Care-Based Investigation of the Effect of Sitagliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 9(3): 188-192	Nicht E4
(798)	Yuasa, S.; Sato, K.; Takai, M.; Ishikawa, M.; Umezawa, S.; Kubota, A.; Maeda, H.; Kanamori, A.; Miyakawa, M.; Tanaka, Y.; Terauchi, Y.Matsuba, I.. 2016. Factor Analysis of Changes in Hemoglobin A1c After 12 Months of Sitagliptin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. Journal of Clinical Medicine Research, 8(6): 461-71	Nicht E4
(799)	Zaki, N. M.Maghrabi, I.. 2013. Trends in therapeutic interventions in patients with diabetes mellitus in Saudi Arabia. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5(SUPPL 3): 171-177	Nicht E4
(800)	Zaman Huri, H.; Selamat, N.Vethakkan, S. R.. 2014. Factors Associated with Utilization of Dipeptidyl-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Retrospective Study. International Journal of Endocrinology, 2014 (no pagination)(367564)	Nicht E4
(801)	Zambrowicz, B.; Ding, Z. M.; Ogbaa, I.; Frazier, K.; Banks, P.; Turnage, A.; Freiman, J.; Smith, M.; Ruff, D.; Sands, A.Powell, D.. 2013. Effects of LX4211, a Dual SGLT1/SGLT2 Inhibitor, Plus Sitagliptin on Postprandial Active GLP-1 and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. Clinical Therapeutics, 35(3): 273-285.e7	Nicht E4
(802)	Zang, L.; Liu, Y.; Geng, J.; Luo, Y.; Bian, F.; Lv, X.; Yang, J.; Liu, J.; Peng, Y.; Li, Y.; Sun, Y.; Bosch-Traberg, H.Mu, Y.. 2016. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomized, active comparator clinical trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 18(8): 803-811	Nicht E4
(803)	Zatti, G.; Consoli, A.; Formoso, G.; Antenucci, D.; Grossi, G.; Pucci, A.; Sesti, G.; Andreozzi, F.; Indrieri, L.; Capobianco, G.; Gatti, A.; Bonadonna, R.; Zavaroni, I.; Dei Cas, A.; Felace, G.; Li Volsi, P.; Buzzetti, R.; Leto, G.; D'Angelo, F.; Morano, S.; Giaccari, A.; Sorice, G.; Orsi, E.; Carlo Bossi, A.; Querci, F.; Duratorre, E.; Malagola, C.; Franzetti, I.; Silvia Morpurgo, P.; Boemi, M.; Petrelli, M.; Aimaretti, G.; Karamouzis, I.; Cavalot, F.; Saglietti, G.; Gruden, G.; Devangelio, E.; Cazzetta, G.; Lamacchia, O.; Cervone, S.; Frittitta, L.; Arena, S.; Di Benedetto, A.; Piro, S.; Giordano, C.; Rizzo, M.; Chianetta, R.; Mannina, C.; Solini, A.; Natali, A.; Anichini, R.; Dotta, F.; Fattor, B.; Avogaro, A.; Fadini, G. P.; Bonora, E.; Cigolini, M.; Simioni, N.; Frison, V.; Poli, M.; Lapolla, A.; Cristiano Chilelli, N.Vinci, C.. 2017. Rationale and design of the DARWIN-T2D (DApagliflozin Real World evIdeNce in Type 2 Diabetes): A multicenter retrospective nationwide Italian study and crowdsourcing opportunity. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 27(12): 1089-1097	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(804)	Zhang, Q.; Rajagopalan, S.; Mavros, P.; Engel, S. S.; Davies, M. J.; Yin, D.Radican, L.. 2010. Differences in baseline characteristics between patients prescribed sitagliptin versus exenatide based on a US electronic medical record database. Advances in Therapy, 27(4): 223-232	Nicht E4
(805)	Zhang, Q.; Rajagopalan, S.; Mavros, P.; Engel, S. S.; Davies, M. J.; Yin, D.Radican, L.. 2010. Baseline characteristic differences between patients prescribed sitagliptin vs. other oral antihyperglycemic agents: Analysis of a US electronic medical record database. Current Medical Research and Opinion, 26(7): 1697-1703	Nicht E4
(806)	Zhang, X.; Brooks, B.; Molyneaux, L.; Landy, E.; Banatwalla, R.; Wu, T.; Wong, J.; Su, B.Yue, D. K.. 2014. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as a third-line oral antihyperglycaemic agent in patients with type 2 diabetes mellitus: The impact of ethnicity. International Journal of Endocrinology, 2014 (no pagination)(354040)	Nicht E4
(807)	Zhao, L.; Sun, T.Wang, L.. 2017. Chitosan oligosaccharide improves the therapeutic efficacy of sitagliptin for the therapy of Chinese elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Therapeutics and Clinical Risk Management, 13: 739-750	Nicht E4
(808)	Zhao, Y.; Yang, L.; Xiang, Y.; Liu, L.; Huang, G.; Long, Z.; Li, X.; Leslie, R. D.; Wang, X.Zhou, Z.. 2014. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Sitagliptin Maintains beta-Cell Function in Patients with Recent-Onset Latent Autoimmune Diabetes in Adults: One Year Prospective Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 99(5): E876-E880	Nicht E4
(809)	Zubioli, A.; Pereira da Silva, M. A. R. C.; Tasca, R. S.; Curi, R.Bazotte, R. B.. 2013. Pharmaceutical consultation as a tool to improve health outcomes for patients with type 2 diabetes. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 49(1): 85-94	Nicht E4
(810)	Zullo, A. R.; Dore, D. D.; Daiello, L.; Baier, R. R.; Gutman, R.; Gifford, D. R.Smith, R. J.. 2016. National Trends in Treatment Initiation for Nursing Home Residents With Diabetes Mellitus, 2008 to 2010. Journal of the American Medical Directors Association, 17(7): 602-608	Nicht E4

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

Suche nach direkt vergleichenden Studien des zbAM mit der zVT (RCT)

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515	Nicht E5
(3)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094757	Nicht E3
(5)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095056	Nicht E2
(6)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103857	Nicht E3
(7)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106704	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(8)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127192	Nicht E6
(9)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289848	Nicht E6
(10)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305604	Nicht E3
(11)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337610	Nicht E3
(12)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779	Nicht E2
(13)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363519	Nicht E2
(14)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363844	Nicht E5
(15)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363948	Nicht E3
(16)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364377	Nicht E1
(17)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00371007	Nicht E6
(18)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372060	Nicht E3
(19)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(20)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397631	Nicht E2
(21)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411411	Nicht E6
(22)	NCT00411554	A Study of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Diet/Exercise Therapy (0431-054)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411554	Nicht E6
(23)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418366	Nicht E5
(24)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Nicht E3
(25)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425490	Nicht E6
(26)	NCT00426413	Ketosis Prone Diabetes in African-Americans. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426413	Nicht E2
(27)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449930	Nicht E2
(28)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451113	Nicht E6
(29)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466518	Nicht E5
(30)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481663	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(32)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482079	Nicht E6
(33)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482729	Nicht E3
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484419	Nicht E6
(35)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501657	Nicht E1
(36)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511108	Nicht E6
(39)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532935	Nicht E3
(40)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541229	Nicht E6
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541450	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(42)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541775	Nicht E6
(43)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545584	Nicht E3
(44)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551590	Nicht E5
(45)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616811	Nicht E3
(46)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627744	Nicht E6
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637273	Nicht E3
(49)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Nicht E6
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659711	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(52)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Nicht E6
(54)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673894	Nicht E6
(55)	NCT00676338	Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection Versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676338	Nicht E3
(56)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735	Nicht E3
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684528	Nicht E1
(58)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634	Nicht E5
(59)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696982	Nicht E5
(60)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700817	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(62)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704132	Nicht E6
(63)	NCT00716092	The Effect of Linagliptin (BI 1356) on 24h-glucose Control and Various Biomarkers in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716092	Nicht E6
(64)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721552	Nicht E1
(65)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722371	Nicht E3
(66)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729326	Nicht E5
(67)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730275	Nicht E1
(68)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732121	Nicht E6
(69)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474	Nicht E3
(70)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740363	Nicht E6
(71)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747383	Nicht E6
(72)	NCT00749190	BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(73)	NCT00751114	Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Nicht E3
(74)	NCT00754988	A Study of Taspoglutide Versus Sitagliptin for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754988	Nicht E3
(75)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758069	Nicht E6
(76)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760344	Nicht E6
(77)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766441	Nicht E6
(78)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768651	Nicht E1
(79)	NCT00770081	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (28-week Extension Study). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770081	Nicht E3
(80)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775684	Nicht E1
(81)	NCT00780715	Response To Oral Agents in Diabetes (ROAD)- Pilot Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780715	Nicht E2
(82)	NCT00789191	Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191	Nicht E3
(83)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790205	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(84)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790348	Nicht E5
(85)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795275	Nicht E5
(86)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806520	Nicht E5
(87)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813228	Nicht E1
(88)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813995	Nicht E3
(89)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820573	Nicht E6
(90)	NCT00830076	A Study of the Effects of Co-Administration of Sitagliptin (MK-0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (MK-0431-110). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830076	Nicht E6
(91)	NCT00832390	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-158). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832390	Nicht E3
(92)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832624	Nicht E5
(93)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833027	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(94)	NCT00837577	MK0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial -Add-on to Voglibose Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-104). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837577	Nicht E6
(95)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837759	Nicht E1
(96)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842556	Nicht E1
(97)	NCT00851903	Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903	Nicht E6
(98)	NCT00853944	Effect of Sitagliptin on Graft Function Following Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853944	Nicht E1
(99)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854035	Nicht E2
(100)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	Nicht E3
(101)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860288	Nicht E3
(102)	NCT00870194	A Comparison of Adding Exenatide With Switching to Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes Experiencing Inadequate Glycemic Control With Sitagliptin Plus Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870194	Nicht E6
(103)	NCT00871507	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (Explores What the Body Does to the Drug), and Pharmacodynamics (Explores What a Drug Does to the Body) of JNJ-38431055 in Volunteers With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871507	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(104)	NCT00875394	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin Added to the Regimen of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (0431-189). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875394	Nicht E3
(105)	NCT00881530	Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530	Nicht E2
(106)	NCT00881543	Effect of Dipeptidyl Peptidase IV After Diets in näive Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881543	Nicht E6
(107)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885352	Nicht E2
(108)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885638	Nicht E1
(109)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888238	Nicht E1
(110)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901979	Nicht E6
(111)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929201	Nicht E1
(112)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936663	Nicht E1
(113)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939939	Nicht E6
(114)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944450	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(115)	NCT00950534	Effectiveness and Safety of Two Approaches to the Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Australian Primary Care. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950534	Nicht E3
(116)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957060	Nicht E2
(117)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958269	Nicht E2
(118)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960453	Nicht E1
(119)	NCT00961480	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-095). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961480	Nicht E1
(120)	NCT00961857	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-048). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961857	Nicht E1
(121)	NCT00964184	Phenotypic and Genetic Correlates of Diabetes (Non-Type 1) in Young Non-Obese Asian Indians in North India and A Study to Evaluate the Efficacy of Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) in a Sub-group of the Study Population. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964184	Nicht E6
(122)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967798	Nicht E1
(123)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968006	Nicht E5
(124)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969566	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(125)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971659	Nicht E6
(126)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975052	Nicht E6
(127)	NCT00976261	A 2-Part Trial in Subjects With Type 2 Diabetes and in Healthy Subjects to Evaluate GSK1614235, a New Glucose Lowering Drug to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976261	Nicht E6
(128)	NCT00976937	24-week Study Comparing Lixisenatide to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50 Years. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976937	Nicht E3
(129)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978796	Nicht E1
(130)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Nicht E2
(131)	NCT00993187	Efficacy and Safety of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination (FDC) Compared to Glimepiride in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-202). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187	Nicht E3
(132)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998686	Nicht E3
(133)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006018	Nicht E1
(134)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028391	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(135)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034111	Nicht E5
(136)	NCT01035879	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MBX-2982 Administered Daily for 4 Weeks as Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035879	Nicht E6
(137)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038648	Nicht E1
(138)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046110	Nicht E3
(139)	NCT01054118	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Doses of JNJ-38431055, Sitagliptin, and Co-administration of JNJ-38431055 and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054118	Nicht E6
(140)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E6
(141)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062048	Nicht E5
(142)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065766	Nicht E5
(143)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073826	Nicht E3
(144)	NCT01076075	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076075	Nicht E2
(145)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076088	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(146)	NCT01077323	A Retrospective Cohort Study of Acute Pancreatitis in Relation to Use of Exenatide and Other Antidiabetic Agents. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077323	Nicht E5
(147)	NCT01081834	The CANTATA-M (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081834	Nicht E3
(148)	NCT01089790	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089790	Nicht E2
(149)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092663	Nicht E6
(150)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093651	Nicht E3
(151)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093794	Nicht E6
(152)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095991	Nicht E6
(153)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096277	Nicht E6
(154)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098539	Nicht E3
(155)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618	Nicht E6
(156)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100125	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(157)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Nicht E3
(158)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Nicht E3
(159)	NCT01119846	A Study in Type 2 Diabetics of Single and Multiple Doses of Orally Administered GSK1292263 to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119846	Nicht E6
(160)	NCT01128621	A Study in Type 2 Diabetic Subjects on Stable Metformin Therapy to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Co-administering Single and Multiple Oral Doses of GSK1292263. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128621	Nicht E6
(161)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131182	Nicht E6
(162)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Nicht E2
(163)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140438	Nicht E1
(164)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155284	Nicht E1
(165)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159847	Nicht E1
(166)	NCT01162772	Influence of DPP-4 on Inflammatory Parameters in Diabetics: Gender Aspects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162772	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(167)	NCT01169090	A Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169090	Nicht E6
(168)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177384	Nicht E2
(169)	NCT01177813	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813	Nicht E2
(170)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183104	Nicht E2
(171)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186562	Nicht E3
(172)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189890	Nicht E2
(173)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296	Nicht E6
(174)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090	Nicht E2
(175)	NCT01198730	Screen of DM by OGTT in Subjects Receiving CAG or MDCT for CAD. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198730	Nicht E1
(176)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227460	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(177)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235819	Nicht E1
(178)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Nicht E2
(179)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257464	Nicht E3
(180)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260246	Nicht E7
(181)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996	Nicht E3
(182)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272583	Nicht E1
(183)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278485	Nicht E5
(184)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285076	Nicht E5
(185)	NCT01289990	Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990	Nicht E2
(186)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412	Nicht E1
(187)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316835	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(188)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332370	Nicht E5
(189)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334229	Nicht E6
(190)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336322	Nicht E1
(191)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336738	Nicht E6
(192)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337440	Nicht E6
(193)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338870	Nicht E6
(194)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340768	Nicht E6
(195)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717	Nicht E2
(196)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341795	Nicht E5
(197)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342939	Nicht E1
(198)	NCT01349387	Effect of Treatment With Metformin in Type 2 Diabetes Patients on Alternative Genes Splicing. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(199)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354990	Nicht E5
(200)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357135	Nicht E5
(201)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357148	Nicht E5
(202)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374568	Nicht E6
(203)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376323	Nicht E6
(204)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378117	Nicht E6
(205)	NCT01398592	Vildagliptin Versus Sitagliptin - Differences in Fasting Plasma Glucose Lowering Efficacy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398592	Nicht E6
(206)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888	Nicht E6
(207)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409213	Nicht E5
(208)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413542	Nicht E6
(209)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414920	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(210)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422590	Nicht E6
(211)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441232	Nicht E6
(212)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449747	Nicht E6
(213)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455870	Nicht E3
(214)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455909	Nicht E3
(215)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266	Nicht E2
(216)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β-cell Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808	Nicht E2
(217)	NCT01472367	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-170). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472367	Nicht E1
(218)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475461	Nicht E6
(219)	NCT01477853	A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(220)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614	Nicht E1
(221)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488279	Nicht E1
(222)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose,Metformin,Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490918	Nicht E3
(223)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512797	Nicht E6
(224)	NCT01517321	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial-Rapid-acting Insulin Secretagogue Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517321	Nicht E3
(225)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674	Nicht E2
(226)	NCT01529541	Efficacy and Safety of CWP-0403 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529541	Nicht E3
(227)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530178	Nicht E1
(228)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545024	Nicht E5
(229)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545388	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(230)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549964	Nicht E3
(231)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557504	Nicht E1
(232)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582308	Nicht E6
(233)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588587	Nicht E5
(234)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590771	Nicht E2
(235)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797	Nicht E2
(236)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602003	Nicht E3
(237)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619332	Nicht E6
(238)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624116	Nicht E6
(239)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642108	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(240)	NCT01652729	Comparison Study of the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly Suspension to Sitagliptin and Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652729	Nicht E3
(241)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using "Biphase-Hyperglycemic Clamp". ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Nicht E6
(242)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678820	Nicht E6
(243)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686932	Nicht E6
(244)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702298	Nicht E6
(245)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703221	Nicht E3
(246)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703637	Nicht E6
(247)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709305	Nicht E2
(248)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(249)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093	Nicht E1
(250)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741103	Nicht E1
(251)	NCT01744236	SAFEGUARD: Pleiotropic Effects of Incretin Based Therapies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744236	Nicht E6
(252)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751321	Nicht E6
(253)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447	Nicht E1
(254)	NCT01767389	Glucagon-like Peptide (GLP) Utilization and Safety. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767389	Nicht E5
(255)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785043	Nicht E6
(256)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794143	Nicht E1
(257)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824264	Nicht E6
(258)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829464	Nicht E2
(259)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834274	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(260)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697	Nicht E3
(261)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831	Nicht E6
(262)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847144	Nicht E6
(263)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855087	Nicht E5
(264)	NCT01856907	Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907	Nicht E1
(265)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859793	Nicht E5
(266)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863147	Nicht E2
(267)	NCT01879228	Effect of Chronic Incretin-based Therapy in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879228	Nicht E3
(268)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890629	Nicht E6
(269)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895569	Nicht E5
(270)	NCT01901861	Effect of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin on Islet Function After Mixed Meal in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901861	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(271)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907854	Nicht E1
(272)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928199	Nicht E1
(273)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930188	Nicht E3
(274)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933672	Nicht E6
(275)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936025	Nicht E6
(276)	NCT01937598	Antidiabetic Effects of Adding a DPP-4 Inhibitor to Pre-Existing Treatment With an Incretin Mimetic in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937598	Nicht E6
(277)	NCT01944618	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618	Nicht E5
(278)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951339	Nicht E6
(279)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969357	Nicht E6
(280)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970462	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(281)	NCT01974544	Prevention and Treatment Of Diabetes Complications With Gastric Surgery or Intensive Medicines. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974544	Nicht E2
(282)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606	Nicht E3
(283)	NCT01991197	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Psoriasis Patients With Diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991197	Nicht E6
(284)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E2
(285)	NCT02008682	The Efficacy and Safety of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008682	Nicht E6
(286)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015910	Nicht E6
(287)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	Nicht E3
(288)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E3
(289)	NCT02041234	Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234	Nicht E2
(290)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054	Nicht E7
(291)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048904	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(292)	NCT02072096	A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096	Nicht E2
(293)	NCT02077946	A Retrospective Database Assessment of Clinical Effectiveness in Type 2 Diabetes Patients Treated With Liraglutide From Primary Care Centers in Sweden. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077946	Nicht E5
(294)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Nicht E6
(295)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E2
(296)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111096	Nicht E3
(297)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127047	Nicht E1
(298)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130687	Nicht E6
(299)	NCT02138097	Oral and Non-insulin Injected Hypoglycemic Therapy Utilization Patterns. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138097	Nicht E5
(300)	NCT02147925	Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925	Nicht E4
(301)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173457	Nicht E3
(302)	NCT02188186	Therapeutic Efficacy of Triple Combination in Drug-naïve Korean Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188186	Nicht E5
(303)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192853	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(304)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200991	Nicht E6
(305)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202161	Nicht E6
(306)	NCT02226003	Efficacy and Safety of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) With Sitagliptin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (MK-8835-017). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	Nicht E2
(307)	NCT02244164	Pathophysiological Study of the Increase in Pancreatic Volume in Type 2 Diabetes Treatments.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164	Nicht E5
(308)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250794	Nicht E6
(309)	NCT02254291	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254291	Nicht E3
(310)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256189	Nicht E5
(311)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263677	Nicht E5
(312)	NCT02280174	Effect of Linagliptin on TRL Metabolism. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280174	Nicht E2
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(314)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301806	Nicht E6
(315)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312063	Nicht E6
(316)	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Nicht E2
(317)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324010	Nicht E6
(320)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330406	Nicht E3
(322)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	Nicht E6
(323)	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Nicht E3
(324)	NCT02368704	Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368704	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(325)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373865	Nicht E6
(326)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377388	Nicht E1
(327)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Nicht E6
(328)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405260	Nicht E3
(329)	NCT02406443	The INDORSE Study: Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV: Outcomes on Renal Sodium Excretion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406443	Nicht E6
(330)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443922	Nicht E6
(331)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444364	Nicht E5
(332)	NCT02452632	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452632	Nicht E2
(333)	NCT02456428	Incretin-based Drugs and the Risk of Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456428	Nicht E5
(334)	NCT02475499	Incretin-based Drugs and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475499	Nicht E5
(335)	NCT02476760	Incretin-based Drugs and Acute Pancreatitis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476760	Nicht E5
(336)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480465	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(337)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512523	Nicht E6
(338)	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Nicht E2
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	Nicht E3
(340)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536248	Nicht E6
(341)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556918	Nicht E5
(342)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564211	Nicht E2
(343)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567994	Nicht E2
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577003	Nicht E2
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577016	Nicht E2
(346)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607410	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(347)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607865	Nicht E2
(348)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088	Nicht E2
(349)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623998	Nicht E6
(350)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628392	Nicht E6
(351)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647320	Nicht E6
(353)	NCT02653209	TriMaster: Study of a DPP4 Inhibitor, SGLT2 Inhibitor and Thiazolidinedione as Third Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653209	Nicht E2
(354)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655757	Nicht E6
(355)	NCT02675335	Accelerated Wound Healing in Diabetic Ulcers by Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675335	Nicht E6
(356)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685345	Nicht E2
(357)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689362	Nicht E3
(358)	NCT02725502	Incretin Axis in Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725502	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(359)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-845). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738879	Nicht E1
(360)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749032	Nicht E6
(361)	NCT02791490	A Study of the Safety and Efficacy of Sitagliptin Addition During Metformin Up-titration (MK-0431-848). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791490	Nicht E3
(362)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802644	Nicht E1
(363)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824874	Nicht E3
(364)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827890	Nicht E3
(365)	NCT02849080	Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849080	Nicht E3
(366)	NCT02871882	Ox Bile- Conjugated Bile Acids Sodium in Type II Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871882	Nicht E3
(367)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879409	Nicht E1
(368)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882477	Nicht E1
(369)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900417	Nicht E1
(370)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917031	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(371)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920918	Nicht E3
(372)	NCT02946632	Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	Nicht E3
(373)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949193	Nicht E3
(374)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956044	Nicht E3
(375)	NCT03014479	Study of the QOL Evaluation of Trelagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014479	Nicht E3
(376)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061214	Nicht E3
(377)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076112	Nicht E3
(378)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078049	Nicht E3
(379)	NCT03101930	Cardiovascular Effects of GLP-1 Receptor Activation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101930	Nicht E7
(380)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108521	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(381)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115099	Nicht E2
(382)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115112	Nicht E3
(383)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122041	Nicht E1
(384)	NCT03125694	Sitagliptin vs. Pioglitazone as add-on Treatments in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on the Full-dose Metformin Plus Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125694	Nicht E1
(385)	NCT03146208	Role of Endothelial Biomarkers in Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146208	Nicht E5
(386)	NCT03180281	Therapies on Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients With High Glucose Toxicity Which Protect Islet β Cell. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180281	Nicht E1
(387)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208465	Nicht E7
(388)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233178	Nicht E5
(389)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267576	Nicht E3
(390)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359590	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(391)	NCT03492580	A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580	Nicht E5
EU-CTR			
(392)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000311-26	Nicht E2
(393)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93	Nicht E1
(394)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000313-19	Nicht E2
(395)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000867-92	Nicht E2
(396)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002160-22	Nicht E6
(397)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(398)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34	Nicht E3
(399)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001335-22	Nicht E6
(400)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37	Nicht E3
(401)	2006-002488-20	Studio Multicentrico randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di sitagliptin MK 0431 in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002488-20	Nicht E2
(402)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002950-32	Nicht E6
(403)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005051-15	Nicht E2
(404)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005101-64	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(405)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18	Nicht E2
(406)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005931-56	Nicht E2
(407)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000019-27	Nicht E2
(408)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33	Nicht E3
(409)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001771-11	Nicht E6
(410)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002218-21	Nicht E3
(411)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003529-26	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(412)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003548-32	Nicht E2
(413)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003808-35	Nicht E6
(414)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17	Nicht E1
(415)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003963-31	Nicht E6
(416)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004137-42	Nicht E3
(417)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28	Nicht E6
(418)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(419)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006693-28	Nicht E6
(420)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21	Nicht E3
(421)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007805-58	Nicht E6
(422)	2007-007865-19	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on vario.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007865-19	Nicht E6
(423)	2008-000300-89	The effects of sitagliptin (Januvia) on myocardial performance in patients with coronary artery disease and diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000300-89	Nicht E5
(424)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000516-32	Nicht E3
(425)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000521-19	Nicht E5
(426)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(427)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11	Nicht E3
(428)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40	Nicht E3
(429)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11	Nicht E3
(430)	2008-001854-42	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to sitagliptin and p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001854-42	Nicht E3
(431)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38	Nicht E2
(432)	2008-002607-12	Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002607-12	Nicht E6
(433)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(434)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003803-30	Nicht E1
(435)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004412-12	Nicht E2
(436)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16	Nicht E2
(437)	2008-004790-18	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18	Nicht E3
(438)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metform.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	Nicht E3
(439)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005042-23	Nicht E1
(440)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25	Nicht E6
(441)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(442)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62	Nicht E6
(443)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22	Nicht E3
(444)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21	Nicht E1
(445)	2008-007945-29	Treatment of LADA .. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29	Nicht E1
(446)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009888-60	Nicht E6
(447)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22	Nicht E3
(448)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34	Nicht E3
(449)	2009-012776-27	The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(450)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	Nicht E2
(451)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Nicht E2
(452)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20	Nicht E1
(453)	2009-016525-34	A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	Nicht E3
(454)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Nicht E2
(455)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36	Nicht E2
(456)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(457)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018117-40	Nicht E6
(458)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62	Nicht E2
(459)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11	Nicht E6
(460)	2010-019777-15	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019777-15	Nicht E3
(461)	2010-020015-36	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020015-36	Nicht E6
(462)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Nicht E3
(463)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020234-26	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(464)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42	Nicht E2
(465)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17	Nicht E5
(466)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27	Nicht E2
(467)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33	Nicht E6
(468)	2011-000483-94	HMD114728: A multicenter, two-part, randomized, parallel group, placebo and sitagliptin-controlled study to evaluate the safety and efficacy of GSK256073 administered once or twice daily for 12 wee.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000483-94	Nicht E6
(469)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21	Nicht E6
(470)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000602-22	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(471)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000723-32	Nicht E6
(472)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15	Nicht E2
(473)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68	Nicht E6
(474)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001752-10	Nicht E3
(475)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002528-42	Nicht E1
(476)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23	Nicht E1
(477)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(478)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004002-25	Nicht E6
(479)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96	Nicht E3
(480)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004930-33	Nicht E2
(481)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005980-26	Nicht E1
(482)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15	Nicht E6
(483)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000152-34	Nicht E7
(484)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(485)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19	Nicht E3
(486)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002422-78	Nicht E7
(487)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003256-36	Nicht E6
(488)	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:02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23	Nicht E1
(489)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	Nicht E3
(490)	2012-004931-22	Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22	Nicht E1
(491)	2012-005505-51	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibition in Psoriasis patients with diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005505-51	Nicht E1
(492)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005660-98	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(493)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005793-63	Nicht E6
(494)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000059-42	Nicht E3
(495)	2013-000418-39	Early Prevention of Diabetes Complications in people with Hyperglycaemia in Europe. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000418-39	Nicht E1
(496)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19	Nicht E3
(497)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001240-64	Nicht E1
(498)	2013-001473-24	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24	Nicht E3
(499)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(500)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003356-21	Nicht E6
(501)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E3
(502)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E3
(503)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12	Nicht E3
(504)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004819-40	Nicht E3
(505)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22	Nicht E6
(506)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(507)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Nicht E3
(508)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002685-70	Nicht E6
(509)	2014-003532-39	The effect of sitagliptin on brown adipose tissue and whole-body metabolism in overweight pre-diabetic men. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003532-39	Nicht E1
(510)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003583-20	Nicht E1
(511)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003792-34	Nicht E6
(512)	2014-004993-40	A Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004993-40	Nicht E1
(513)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	Nicht E3
(514)	2015-001086-50	Treatment of hypoglycemia following gastric bypass surgery. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001086-50	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(515)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	Nicht E3
(516)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Nicht E7
(517)	2015-002790-38	TriMaster: Randomised Double-Blind Crossover study of a DPP4 inhibitor, SGLT2 inhibitor and thiazolidinedione as third line therapy in patients with type 2 diabetes who have suboptimal glycaemic co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002790-38	Nicht E1
(518)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004224-59	Nicht E3
(519)	2015-004527-32	Pilot randomised controlled trial of SITAgliptin for Depressive Symptoms in type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004527-32	Nicht E5
(520)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	Nicht E3
(521)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004990-34	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(522)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38	Nicht E3
(523)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004480-39	Nicht E1
(524)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000420-95	Nicht E3
WHO-ICTRP			
(525)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000433303	Nicht E1
(526)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000602022	Nicht E2
(527)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000582853	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(528)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001131842	Nicht E2
(529)	ChiCTR-IIC-16007833	Research on the effect on concentrations of plasma GLP-1 in type2 diabetic patients by Spleen-Strengthening Decoction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIC-16007833	Nicht E7
(530)	ChiCTR-OPN-17011066	SNPs Study of DPP4 and GLP1R in Chinese and it's Apply in Blood Glucose Regulation With Incretin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17011066	Nicht E7
(531)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002271	Nicht E1
(532)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002676	Nicht E2
(533)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003872	Nicht E2
(534)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004150	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(535)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004464	Nicht E7
(536)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14005224	Nicht E2
(537)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000126	Nicht E2
(538)	CTRI/2009/091/000134	A study to evaluate the effictiveness and safety of Vildagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000134	Nicht E1
(539)	CTRI/2009/091/000140	Sitagliptin vs Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000140	Nicht E7
(540)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000210	Nicht E1
(541)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000412	Nicht E3
(542)	CTRI/2009/091/000563	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000563	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(543)	CTRI/2009/091/000598	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000598	Nicht E6
(544)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000947	Nicht E3
(545)	CTRI/2010/091/000024	Comparison of NN1250 with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes never treated with insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000024	Nicht E3
(546)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000162	Nicht E2
(547)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000364	Nicht E3
(548)	CTRI/2010/091/000390	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000390	Nicht E2
(549)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000500	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(550)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000528	Nicht E1
(551)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001361	Nicht E3
(552)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001494	Nicht E3
(553)	CTRI/2010/091/002809	Efficacy of BI 10773 Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002809	Nicht E3
(554)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002824	Nicht E3
(555)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002977	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(556)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006067	Nicht E3
(557)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001852	Nicht E2
(558)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002409	Nicht E3
(559)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/06/002745	Nicht E6
(560)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002798	Nicht E3
(561)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002854	Nicht E1
(562)	CTRI/2012/08/002926	Effects Of Sitagliptin On T2DM Patients On Treatment With Metformin And Insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002926	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(563)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003041	Nicht E2
(564)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005596	Nicht E7
(565)	CTRI/2016/01/006486	Type II Diabetic STUDY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006486	Nicht E7
(566)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008891	Nicht E3
(567)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010986	Nicht E3
(568)	CTRI/2018/01/011284	A clinical study to understand the combined effects of metformin in combination with sitagliptin & linagliptin, in comparison to metformin alone treatment on lipid profile level management in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011284	Nicht E3
(569)	CTRI/2018/02/011670	This trial is to see Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011670	Nicht E3
(570)	CTRI/2018/03/012413	A study to understand the combined effect of sitagliptin and teneligliptin with metformin in comparison to metformin alone treatment on blood glucose cotrol in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012413	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(571)	CTRI/2018/03/012561	Effect of Oral Hypoglycemics in Combination. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012561	Nicht E6
(572)	CTRI/2018/06/014382	Hydroxychloroquine real world efficacy assessment as add on therapy compare to gliptin in India. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014382	Nicht E2
(573)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009946	Nicht E1
(574)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009950	Nicht E3
(575)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000311-26-HU	Nicht E2
(576)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000312-93-SE	Nicht E1
(577)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000313-19-HU	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(578)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000867-92-HU	Nicht E2
(579)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002160-22-HU	Nicht E6
(580)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000093-50-SE	Nicht E2
(581)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000407-34-NO	Nicht E3
(582)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001335-22-SE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(583)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001392-37-AT	Nicht E3
(584)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002488-20-IT	Nicht E2
(585)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002950-32-DK	Nicht E6
(586)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005051-15-HU	Nicht E2
(587)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005101-64-IT	Nicht E6
(588)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005931-56-CZ	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(589)	EUCTR2007-000019-27-LT	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000019-27-LT	Nicht E2
(590)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000755-33-FR	Nicht E3
(591)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001771-11-IT	Nicht E6
(592)	EUCTR2007-001888-29-DE	Chronic inflammatory activation in fat tissue: an atherogenic factor in severe coronary artery disease. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001888-29-DE	Nicht E1
(593)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002218-21-DE	Nicht E3
(594)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002245-20-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(595)	EUCTR2007-003529-26-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003529-26-DE	Nicht E2
(596)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003548-32-SE	Nicht E2
(597)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003808-35-GB	Nicht E6
(598)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003937-17-IE	Nicht E1
(599)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003941-34-DE	Nicht E1
(600)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003963-31-SE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(601)	EUCTR2007-004137-42-AT	A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004137-42-AT	Nicht E3
(602)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006074-28-SE	Nicht E6
(603)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Nicht E6
(604)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006693-28-GB	Nicht E6
(605)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE	Nicht E3
(606)	EUCTR2007-007805-58-DE	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007805-58-DE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(607)	EUCTR2007-007865-19-DE	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on various biomarkers in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007865-19-DE	Nicht E6
(608)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000516-32-NL	Nicht E3
(609)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000521-19-NL	Nicht E5
(610)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI	Nicht E6
(611)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-HU	Nicht E3
(612)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-PL	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(613)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001050-40-FR	Nicht E3
(614)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001854-42-ES	Nicht E3
(615)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002607-12-GB	Nicht E6
(616)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003640-11-IT	Nicht E2
(617)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003803-30-IT	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(618)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004412-12-SK	Nicht E2
(619)	EUCTR2008-004722-16-HU	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004722-16-HU	Nicht E2
(620)	EUCTR2008-004790-18-GB	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study - ROAD study pilot. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004790-18-GB	Nicht E3
(621)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK	Nicht E3
(622)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005042-23-IT	Nicht E1
(623)	EUCTR2008-006317-25-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006317-25-DE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(624)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006720-62-ES	Nicht E6
(625)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007334-22-DE	Nicht E3
(626)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI	Nicht E1
(627)	EUCTR2008-007945-29-SE	Treatment of LADA(latent autoimmune diabetes in the adult). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007945-29-SE	Nicht E1
(628)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009888-60-DE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(629)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012213-22-HU	Nicht E3
(630)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012663-34-CZ	Nicht E3
(631)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012776-27-GB	Nicht E5
(632)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	Nicht E2
(633)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015883-32-LT	Nicht E2
(634)	EUCTR2009-016243-20-BE	Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(635)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Nicht E3
(636)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017524-36-HU	Nicht E2
(637)	EUCTR2009-018070-64-FI	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy - The CANTATA-MP Trial. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	Nicht E2
(638)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018117-40-FR	Nicht E6
(639)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018318-62-HU	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(640)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019346-11-IT	Nicht E6
(641)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE	Nicht E3
(642)	EUCTR2010-020015-36-DE	N/A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020015-36-DE	Nicht E6
(643)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020234-26-GB	Nicht E2
(644)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE	Nicht E5
(645)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023759-27-GB	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(646)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023915-33-SK	Nicht E6
(647)	EUCTR2011-000483-94-GB	A study of an experimental new drug to treat diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000483-94-GB	Nicht E6
(648)	EUCTR2011-000518-21-DE	Comparison of fasting plasma glucose in patients treated with vildagliptin or sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000518-21-DE	Nicht E6
(649)	EUCTR2011-000602-22-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-HU	Nicht E6
(650)	EUCTR2011-000602-22-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-SK	Nicht E6
(651)	EUCTR2011-000723-32-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-HU	Nicht E6
(652)	EUCTR2011-000723-32-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-SK	Nicht E6
(653)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000893-68-ES	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(654)	EUCTR2011-002528-42-LV	A Study of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002528-42-LV	Nicht E1
(655)	EUCTR2011-002529-23-LT	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002529-23-LT	Nicht E1
(656)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003600-20-HU	Nicht E2
(657)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004622-96-ES	Nicht E3
(658)	EUCTR2011-006118-15-DE	Comparison of the glycemic profiles of vildagliptin and sitagliptin treatment in type-2 diabetic patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006118-15-DE	Nicht E6
(659)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000152-34-IT	Nicht E7
(660)	EUCTR2012-001868-29-LT	sitagliptin +simvastatin coadministration safety study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001868-29-LT	Nicht E6
(661)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002422-78-GB	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(662)	EUCTR2012-002877-71-NL	cGMP Enhancing Therapeutic Strategy for HFpEF: The cGETS Study An interventional, single blind, multicentre study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002877-71-NL	Nicht E1
(663)	EUCTR2012-003256-36-NL	The cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of the gut-hormone based therapies liraglutide and sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003256-36-NL	Nicht E6
(664)	EUCTR2012-004035-23-CZ	MK-0431A XR in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004035-23-CZ	Nicht E1
(665)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	Nicht E3
(666)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004931-22-ES	Nicht E1
(667)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005483-10-IE	Nicht E1
(668)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005505-51-IE	Nicht E1
(669)	EUCTR2012-005660-98-SE	Effect of a single oral dose DPP-4 inhibitor sitagliptin on islet function after intake of a standardized mixed meal in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005660-98-SE	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(670)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001240-64-DK	Nicht E1
(671)	EUCTR2013-001473-24-GB	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus - IMPERIUM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001473-24-GB	Nicht E3
(672)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001764-35-DE	Nicht E2
(673)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003356-21-DE	Nicht E6
(674)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004275-12-GR	Nicht E3
(675)	EUCTR2013-004333-33-GB	Shockwave treatment for heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004333-33-GB	Nicht E1
(676)	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(677)	EUCTR2014-001941-25-DK	Pilot Study with Treatment of Short Bowel Syndrome Patients with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor, Sitagliptin (Januvia®). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001941-25-DK	Nicht E1
(678)	EUCTR2014-002685-70-SE	Study of the counter-regulation to hypoglycemia during treatment with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002685-70-SE	Nicht E6
(679)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003532-39-NL	Nicht E1
(680)	EUCTR2014-003583-20-DE	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003583-20-DE	Nicht E1
(681)	EUCTR2014-003792-34-DE	RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003792-34-DE	Nicht E6
(682)	EUCTR2014-005525-13-LT	Sitagliptin vs. Dapagliflozin As Add-on to Metformin in Subjects with Mild Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT	Nicht E3
(683)	EUCTR2015-001086-50-DK	Treatment of blood sugar variations in patients with prior gastric bypass surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001086-50-DK	Nicht E1
(684)	EUCTR2015-001351-71-DE	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(685)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Nicht E7
(686)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004527-32-GB	Nicht E5
(687)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	Nicht E3
(688)	EUCTR2015-004990-34-EE	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004990-34-EE	Nicht E2
(689)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005593-38-BE	Nicht E3
(690)	EUCTR2016-001120-54-GB	SIMPLANT. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001120-54-GB	Nicht E1
(691)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004480-39-DE	Nicht E1
(692)	IRCT20130610013612N9	The effects of sitaglibtin, glutazone and other glucose lowering drugs on inflammatory and coagulative factors and lipid profile in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130610013612N9	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(693)	IRCT20150616195554N4	Sitagliptin and Pioglitazon effects in the treatment of diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150616195554N4	Nicht E1
(694)	IRCT20151028247 68N1	Effect of sitagliptin and glibenclamide on treatment diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151028247 68N1	Nicht E6
(695)	IRCT20161126311 04N1	Comparison of pioglitazone with sitagliptin effect in diabetes melitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20161126311 04N1	Nicht E6
(696)	IRCT20170424671 2N3	Comparison of the Efficacy of Sitagliptin with Pioglitazone on the Control of Diabetic Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201704246712N3	Nicht E3
(697)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12039221	Nicht E3
(698)	ISRCTN14518136	Determination of capillary blood concentrations of the oral antidiabetics metformin and/or sitagliptin in dried blood spots. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14518136	Nicht E1
(699)	ISRCTN26805203	Using two drugs in combination at the start of drug treatment for type 2 diabetes vs using a single drug. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN26805203	Nicht E3
(700)	ISRCTN33414972	Mechanisms of action of hypoglycemic drugs in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN33414972	Nicht E1
(701)	ISRCTN78649100	A study investigating the effects of sitagliptin on heart muscle performance in patients with heart disease and diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78649100	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(702)	ISRCTN91540163	Understanding individual variation in treatment response in type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91540163	Nicht E1
(703)	JPRN-JapicCTI-060292	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Metformin add-on Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060292	Nicht E3
(704)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060293	Nicht E1
(705)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060294	Nicht E1
(706)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111668	Nicht E1
(707)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121767	Nicht E1
(708)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121780	Nicht E2
(709)	JPRN-JapicCTI-121813	Drug-drug interaction study of SMP-508 and sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121813	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(710)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153068	Nicht E6
(711)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163136	Nicht E1
(712)	JPRN-JMA-IIA00036	The effects of sitagliptin on lipid and glucose metabolism. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00036	Nicht E3
(713)	JPRN-JMA-IIA00044	Prospective observation study of Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00044	Nicht E5
(714)	JPRN-UMIN000002978	The evaluation of insulin secretion pattern on Japanese type 2 diabetes under the usage of DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002978	Nicht E5
(715)	JPRN-UMIN000003057	A study on efficacy and safety of a DPP-IV inhibitor in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003057	Nicht E5
(716)	JPRN-UMIN000003170	Effect of miglitol and sitagliptin on incretin levels. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003170	Nicht E3
(717)	JPRN-UMIN000003362	Multi-centered open-label, observational study of Sitagliptin in West Tokyo Area. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003362	Nicht E5
(718)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003479	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(719)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003503	Nicht E6
(720)	JPRN-UMIN000003563	Intervention of Type 2 DM with Sitagliptin or High dose Metformin Trial in Kobe:INSIGHT-KOBE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003563	Nicht E3
(721)	JPRN-UMIN000003584	Switching from sulfonylurea to sitagliptin among type 2 diabetic patients in combination with metformin or pioglitazone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003584	Nicht E1
(722)	JPRN-UMIN000003693	Study for prevention of autoimmune non-insulin-dependent diabetes mellitus with sitagliptin (SPAN-S). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003693	Nicht E3
(723)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003775	Nicht E2
(724)	JPRN-UMIN000003953	A group comparison between gliclazide and glimepiride among type 2 diabetic patients using sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003953	Nicht E2
(725)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003989	Nicht E1
(726)	JPRN-UMIN000004121	Reseach into the effects of sitagliptin on blood sugar control in patients with type2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004121	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(727)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004236	Nicht E5
(728)	JPRN-UMIN000004490	Program of vascular evaluation under glucose control by DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004490	Nicht E3
(729)	JPRN-UMIN000004645	A comparative study of Sitagliptin- Glimepiride combinational therapy and Glimepiride monotherapy on the patients with diabetes mellitus after pancreatic biliary diseases including malignant disorders related subtotal pancreatectomy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004645	Nicht E2
(730)	JPRN-UMIN000004656	Serum PAI-1 levels in type 2 diabetic patients on sitagliptin treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004656	Nicht E5
(731)	JPRN-UMIN000004657	The effect of sitagliptin on serum PAI-1 concentration in type 2 diabetic patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004657	Nicht E5
(732)	JPRN-UMIN000004670	Evaluation of the efficacy in exchanging Mitiglinide for Sitagliptin in good control type2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004670	Nicht E5
(733)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004674	Nicht E6
(734)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004675	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(735)	JPRN-UMIN000004716	Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716	Nicht E3
(736)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004744	Nicht E3
(737)	JPRN-UMIN000004791	The effect of sitagliptin on insulin secretion in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004791	Nicht E7
(738)	JPRN-UMIN000004834	Collaborative study for HyperglycemIc patients by Pitavastatin INtervention. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004834	Nicht E3
(739)	JPRN-UMIN000004881	DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4) inhibitor Sitagliptin Phosphate Hydrate study to the inhibition of extension atherosclerosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004881	Nicht E7
(740)	JPRN-UMIN000004916	Jikei SiTagliptin vs Alpha-glucosidase inhibitor treatment Research by CGM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004916	Nicht E3
(741)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004955	Nicht E1
(742)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004970	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(743)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004985	Nicht E1
(744)	JPRN-UMIN000005013	Okayama prospective oBservational study for the Effect by Sitagliptin on obesE type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005013	Nicht E5
(745)	JPRN-UMIN000005076	Sitagliptin Use and its Continuous Glycemic Control Effcets in Japanese patients with type 2 diabetes in Saitama. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005076	Nicht E5
(746)	JPRN-UMIN000005178	Efficacy of Sitagliptin added to sulfonylurea in subjects with poorly controlled type 2 diabetes (STRICT-1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005178	Nicht E1
(747)	JPRN-UMIN000005253	Effect of Metformin on the esRAGE levels in type 2 diabetic patients: the Metformin Sitagliptin Randomized Trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005253	Nicht E3
(748)	JPRN-UMIN000005283	Effect of DPP-4 inhibitor on insulin secretion and insulin sensitivity. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005283	Nicht E3
(749)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005291	Nicht E5
(750)	JPRN-UMIN000005337	The effect on the renal functions and blood pressure of DPP-4 Inhibitor for the type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005337	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(751)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005376	Nicht E3
(752)	JPRN-UMIN000005415	Japan Prospective Long Term Clinical Trial in Type 2 Diabetes Patients with Sulfonyl Urea and Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005415	Nicht E5
(753)	JPRN-UMIN000005460	Efficacy of Sitagliptin on glycaemic control in drug naïve patients with type 2 diabetes (STRICT-2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005460	Nicht E1
(754)	JPRN-UMIN000005471	Comparison of efficacy between DPP-4 inhibitor up-titration vs addition of acarbose in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005471	Nicht E3
(755)	JPRN-UMIN000005498	Sitagliptin Add-on to Sulfonylurea Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005498	Nicht E5
(756)	JPRN-UMIN000005499	Sitagliptin BOT study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005499	Nicht E5
(757)	JPRN-UMIN000005517	JIKEI mitigulinide vs sitagliptin study on glycemic variance using continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005517	Nicht E3
(758)	JPRN-UMIN000005627	Effects of sitagliptin and vildagliptin on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes -prospective open-label controlled study-. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005627	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(759)	JPRN-UMIN000005663	Multicenter observational study of the efficancy of sitagliptin in patients at high risk of cardiovascular disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005663	Nicht E5
(760)	JPRN-UMIN000005666	Effect of sitagliptin on ectopic fat accumulation and glucose metabolism. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005666	Nicht E5
(761)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005681	Nicht E3
(762)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005682	Nicht E3
(763)	JPRN-UMIN000005769	Usefulness of sitagliptin for type 2 diabetes pacients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005769	Nicht E5
(764)	JPRN-UMIN000005994	Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a multicentre observational study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005994	Nicht E5
(765)	JPRN-UMIN000006004	The investigation of the predictable markers of Sitagliptin effect on glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006004	Nicht E5
(766)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006098	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(767)	JPRN-UMIN000006213	Effect of sitagliptin on the rate of gastric emptying. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006213	Nicht E2
(768)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006217	Nicht E3
(769)	JPRN-UMIN000006278	Comparison of effectiveness of sitagliptin and nateglinide in type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006278	Nicht E3
(770)	JPRN-UMIN000006401	Effect of sitagliptin on insulin secretion and glucose metabolism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006401	Nicht E5
(771)	JPRN-UMIN000006432	Early treatment of glucose toxicity with sitagliptin prevent progression of arteriosclerosis in cardiovascular disease patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006432	Nicht E2
(772)	JPRN-UMIN000006511	Effects of sitagliptin and sulfonylurea on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes fairly or poorly controlled with oral agents including sulfonylurea : a prospective randomized, multicenter, open-label trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006511	Nicht E1
(773)	JPRN-UMIN000006577	JIKEI Comparing of Alogliptin and Sitagliptin Trial with continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006577	Nicht E3
(774)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006630	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(775)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006799	Nicht E3
(776)	JPRN-UMIN000006836	Role of Diabetes in heart failure with preserved left ventricular function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006836	Nicht E2
(777)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006959	Nicht E3
(778)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007009	Nicht E2
(779)	JPRN-UMIN000007051	Switch to oral hypoglycemic agent therapy from insulin injection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007051	Nicht E3
(780)	JPRN-UMIN000007056	Multicenter,randomized,crossover clinical trial comparing the effects of Alogliptin and Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007056	Nicht E3
(781)	JPRN-UMIN000007075	Efficacy of the combined therapy of sitagliptin and insulin in japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007075	Nicht E2
(782)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007078	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(783)	JPRN-UMIN000007106	Trial of Atheroma Regression Evaluated with Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound by administering Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007106	Nicht E7
(784)	JPRN-UMIN000007340	Sitagliptin Acute Coronary Syndrome Randomised Investigation Registry. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007340	Nicht E7
(785)	JPRN-UMIN000007396	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007396	Nicht E3
(786)	JPRN-UMIN000007472	Comparison of Sitagliptin vs Conventional therapy On Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007472	Nicht E3
(787)	JPRN-UMIN000007477	Study on usefulness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007477	Nicht E5
(788)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007487	Nicht E3
(789)	JPRN-UMIN000007687	Jikei-Vildagliptin and sitagliptin with CGM TO Real blood glucose control In type 2 diAbetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007687	Nicht E3
(790)	JPRN-UMIN000007706	Research study of sitagliptin and miglitol on type 2 diabetes patients during insulin administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007706	Nicht E3
(791)	JPRN-UMIN000007900	Effect of Sitagliptin on Plaques and Cardiac Function following ACS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007900	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(792)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926	Nicht E3
(793)	JPRN-UMIN000008155	Effect of DPP-4 inhibitor or Metformin on insulin therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008155	Nicht E3
(794)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008274	Nicht E3
(795)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008344	Nicht E3
(796)	JPRN-UMIN000008474	Effect of repaglinide or sitagliptin upon glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008474	Nicht E3
(797)	JPRN-UMIN000008692	Study of the combination use effect of DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008692	Nicht E3
(798)	JPRN-UMIN000008804	Influence of soluble CD26 to the improvement of blood glucose by Dipeptidyl peptidase-4 inhibitory drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008804	Nicht E2
(799)	JPRN-UMIN000008806	The effects of a DPP4 inhibitor on endothelial function in diabetic patients with coronary artery disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008806	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(800)	JPRN-UMIN000008815	The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008815	Nicht E7
(801)	JPRN-UMIN000008884	A Step therapy by a premixed insulin therapies in poor control with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008884	Nicht E2
(802)	JPRN-UMIN000009332	Impact of Sitagliptin on Diabetes Mellitus in Japanese elderly patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009332	Nicht E5
(803)	JPRN-UMIN000009502	Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009502	Nicht E3
(804)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009525	Nicht E1
(805)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009544	Nicht E2
(806)	JPRN-UMIN000009908	In combination therapy with insulin and DPP-4 inhibitor sitagliptin Study of efficacy and safety. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009908	Nicht E5
(807)	JPRN-UMIN000009948	Effect of sitagliptin on vascular endothelial function in Type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009948	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(808)	JPRN-UMIN000009950	Effect of Sitagliptin And Miglitol on Insulin Therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009950	Nicht E2
(809)	JPRN-UMIN000009981	The effect of single administration of alpha-glucosidase inhibitors or sitagliptin on glucose metabolism and gut-derived hormones. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009981	Nicht E2
(810)	JPRN-UMIN000009988	Effects of repaglinide and sitagliptin on daily glucose swing and endothelial function: an open-label parallel-group randomized trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009988	Nicht E6
(811)	JPRN-UMIN000010051	Combined efficacy of DPP-4 inhibitor in type 2 diabetic patients in the medical treatment of Sulfonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010051	Nicht E1
(812)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010157	Nicht E1
(813)	JPRN-UMIN000010199	Comparison of vildagliptin versus sitagliptin in combination with insulin using continuous glucose monitoring -prospective, randomized, open-label study -. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010199	Nicht E1
(814)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010211	Nicht E1
(815)	JPRN-UMIN000010376	Sitagliptin Trial For Safety And Efficacy In Elderly Patients With Moderately Controlled Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010376	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(816)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010397	Nicht E2
(817)	JPRN-UMIN000010645	Active GLP-1 as prediction Factor of Effect of Sitagliptin on patients with Type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010645	Nicht E2
(818)	JPRN-UMIN000010871	The effects of sitagliptin on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010871	Nicht E2
(819)	JPRN-UMIN000010998	Comparison between the clinical efficacy of linagliptin and sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010998	Nicht E3
(820)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011101	Nicht E5
(821)	JPRN-UMIN000011117	The effect of sitagliptin or alogliptin on blood glucose levels and vascular endothelial function in type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011117	Nicht E6
(822)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011189	Nicht E3
(823)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011243	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(824)	JPRN-UMIN000011263	Impact of Sitagliptin on the Progression of Coronary Atherosclerosis in Diabetes Patients with Angina Pectoris. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011263	Nicht E7
(825)	JPRN-UMIN000011346	Insulin combined with the DPP-4 inhibitor sitagliptin for diabetes: evaluation study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011346	Nicht E1
(826)	JPRN-UMIN000011420	Add-on or switch to repaglinide for type 2 diabetes with sitagliptin: Randomized controlled open-labelled trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011420	Nicht E2
(827)	JPRN-UMIN000011788	The efficacy of DPP-4 inhibitors and alpha glucosidase inhibitors for type 2diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011788	Nicht E5
(828)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011864	Nicht E3
(829)	JPRN-UMIN000011894	Sitagliptin Utilization in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease for Improving Cardiovascular Outcomes (SUPERIOR study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011894	Nicht E7
(830)	JPRN-UMIN000012068	DIrect Effect of DPP-4 inhibitor on HbA1c levels and Renal Dysfunction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012068	Nicht E3
(831)	JPRN-UMIN000012110	Clinical Characteristics of Japanese Type 2 Diabetic Patients Responsive to Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012110	Nicht E2
(832)	JPRN-UMIN000012137	Comparison study between sitagliptin and vildagliptin on the glucose fluctuation and endothelial function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012137	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(833)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012174	Nicht E2
(834)	JPRN-UMIN000012209	Assessment of medical treatment of diabetes on comorbid diastolic let-ventricular dysfunction observed by cardiac MRI in diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012209	Nicht E3
(835)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012513	Nicht E2
(836)	JPRN-UMIN000012642	Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012642	Nicht E2
(837)	JPRN-UMIN000012735	Effects of sitagliptin on daily glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetic outpatients inadequately controlled with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012735	Nicht E5
(838)	JPRN-UMIN000012914	Investigation of incretin's effect using clamp method. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012914	Nicht E2
(839)	JPRN-UMIN000013023	Effects of monounsaturated fatty acid and sitagliptin on insulin secretion and endothelial function (EMSIE study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013023	Nicht E2
(840)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013212	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(841)	JPRN-UMIN000013218	Effects of Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism (GLORIA). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013218	Nicht E6
(842)	JPRN-UMIN000013244	Effects of miglitol on glucose metabolism and gut-derived hormones in type 2 diabetes who lose response to sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013244	Nicht E5
(843)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013356	Nicht E7
(844)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013509	Nicht E5
(845)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013827	Nicht E1
(846)	JPRN-UMIN000014014	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation Extension Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014014	Nicht E1
(847)	JPRN-UMIN000014139	Comparison of efficacy and safety of sitagliptin or ipragliflozin in type 2 diabetic patients with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014139	Nicht E3
(848)	JPRN-UMIN000014467	Research of second line anti-diabetes drug for patients with Type-2 diabetes who received Sitagliptin as first line. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014467	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(849)	JPRN-UMIN000014738	A randomized and comparative study of ipragliflozin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014738	Nicht E2
(850)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	Nicht E3
(851)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Nicht E3
(852)	JPRN-UMIN000015873	Comparison of SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors for diabetic macular edema. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015873	Nicht E2
(853)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016072	Nicht E2
(854)	JPRN-UMIN000016645	Prospective Observational study of Sitagliptin in Subjects with type 2 Diabetes and Chronic Renal Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016645	Nicht E5
(855)	JPRN-UMIN000017180	The effects of Teneligliptin on endothelial function in type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017180	Nicht E2
(856)	JPRN-UMIN000017566	Comparison of sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017566	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(857)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017861	Nicht E2
(858)	JPRN-UMIN000018364	Randomized comparative study of ipragliflozin combination therapy and sitagliptin combination therapy in patients with type 2 diabetes administrating metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018364	Nicht E2
(859)	JPRN-UMIN000018740	Effects of exenatide extended-release in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018740	Nicht E2
(860)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019033	Nicht E2
(861)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019154	Nicht E5
(862)	JPRN-UMIN000019867	Efficacy of Sitagliptine on Bone and Mineral Metabolism:S-BMM study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019867	Nicht E2
(863)	JPRN-UMIN000020968	The clinical study to explore the effects of DPP-4 inhibitors on responses of lipid. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020968	Nicht E2
(864)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020984	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(865)	JPRN-UMIN000021658	Investigation on efficacy and safety of order of SGLT-2 inhibitor and DPP-4 inhibitor administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021658	Nicht E2
(866)	JPRN-UMIN000022885	Comparison of efficacy of Teneligliptin and Sitagliptin for glucose fluctuation in Type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022885	Nicht E2
(867)	JPRN-UMIN000023243	Comparison of the efficacy of sitagliptin 25mg and teneligliptin 20mg in patient with type2 diabetes and chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023243	Nicht E2
(868)	JPRN-UMIN000023245	Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of sitagliptin in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023245	Nicht E1
(869)	JPRN-UMIN000024248	Impact of Empagliflozin on Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024248	Nicht E2
(870)	JPRN-UMIN000024427	Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427	Nicht E6
(871)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024511	Nicht E2
(872)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025036	Nicht E2
(873)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026340	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(874)	JPRN-UMIN000026442	Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442	Nicht E2
(875)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026766	Nicht E6
(876)	JPRN-UMIN000026791	A prospective Randomized study comparing the effects of Empagliflozin versus Sitagliptin on Intra hepatic lipid content and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes patients / Resistance study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026791	Nicht E6
(877)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028014	Nicht E3
(878)	JPRN-UMIN000028438	Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438	Nicht E2
(879)	JPRN-UMIN000028664	Study of Effects of Sitagliptin on Diabetic Atherosclerosis by Gray-Scale Median (GSM) - SPIKE Sub Study -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028664	Nicht E5
(880)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029194	Nicht E6
(881)	JPRN-UMIN000029551	Expectation of cutting down of medical bills by administering half-dose sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029551	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(882)	JPRN-UMIN000029640	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (sub study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029640	Nicht E3
(883)	JPRN-UMIN000032705	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of dapagliflozin and sitagliptin on glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032705	Nicht E2
(884)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086502	Nicht E2
(885)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086515	Nicht E5
(886)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087516	Nicht E2
(887)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094757	Nicht E3
(888)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00095056	Nicht E2
(889)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00103857	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(890)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00106704	Nicht E2
(891)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127192	Nicht E6
(892)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289848	Nicht E6
(893)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00305604	Nicht E3
(894)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337610	Nicht E3
(895)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00350779	Nicht E2
(896)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363519	Nicht E2
(897)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363844	Nicht E5
(898)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363948	Nicht E3
(899)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00364377	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(900)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371007	Nicht E6
(901)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372060	Nicht E3
(902)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00395343	Nicht E3
(903)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397631	Nicht E2
(904)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411411	Nicht E6
(905)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411554	Nicht E6
(906)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00418366	Nicht E5
(907)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420511	Nicht E3
(908)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00425490	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(909)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449930	Nicht E2
(910)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451113	Nicht E6
(911)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466518	Nicht E5
(912)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00477581	Nicht E6
(913)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481663	Nicht E3
(914)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482079	Nicht E6
(915)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482729	Nicht E3
(916)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00484419	Nicht E6
(917)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501657	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(918)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509236	Nicht E2
(919)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509262	Nicht E2
(920)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511108	Nicht E6
(921)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532935	Nicht E3
(922)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541229	Nicht E6
(923)	NCT00541450	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK0431A in Comparison to a Commonly Used Medication in Patients With Type 2 Diabetes (0431-068)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541450	Nicht E3
(924)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541775	Nicht E6
(925)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545584	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(926)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551590	Nicht E5
(927)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616811	Nicht E3
(928)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627744	Nicht E6
(929)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631488	Nicht E6
(930)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637273	Nicht E3
(931)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642278	Nicht E6
(932)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642798	Nicht E1
(933)	NCT00650143	Sitagliptin Plus Granulocyte-colony Stimulating Factor in Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650143	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(934)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659711	Nicht E6
(935)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660075	Nicht E6
(936)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673894	Nicht E6
(937)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00676338	Nicht E3
(938)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683735	Nicht E3
(939)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684528	Nicht E1
(940)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686634	Nicht E5
(941)	NCT00696826	A Study of MK0431 in Patients WIth Hepatic Insufficiency (0431-017)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696826	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(942)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696982	Nicht E5
(943)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699322	Nicht E6
(944)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704132	Nicht E6
(945)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721552	Nicht E1
(946)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00722371	Nicht E3
(947)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729326	Nicht E5
(948)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730275	Nicht E1
(949)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732121	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(950)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474	Nicht E3
(951)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740363	Nicht E6
(952)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747383	Nicht E6
(953)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758069	Nicht E6
(954)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760344	Nicht E6
(955)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00766441	Nicht E6
(956)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768651	Nicht E1
(957)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770081	Nicht E3
(958)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775684	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(959)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790205	Nicht E3
(960)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790348	Nicht E5
(961)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795275	Nicht E5
(962)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806520	Nicht E5
(963)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813228	Nicht E1
(964)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813995	Nicht E3
(965)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820573	Nicht E6
(966)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830076	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(967)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832390	Nicht E3
(968)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832624	Nicht E5
(969)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833027	Nicht E5
(970)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837577	Nicht E6
(971)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837759	Nicht E1
(972)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	Nicht E1
(973)	NCT00847080	Treatment With Sitagliptin for Reactive Hypoglycemia Secondary to Dysinsulinism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847080	Nicht E3
(974)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00854035	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(975)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	Nicht E3
(976)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860288	Nicht E3
(977)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870194	Nicht E6
(978)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871507	Nicht E6
(979)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875394	Nicht E3
(980)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885352	Nicht E2
(981)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885638	Nicht E1
(982)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888238	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(983)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901979	Nicht E6
(984)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00929201	Nicht E1
(985)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936663	Nicht E1
(986)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939939	Nicht E6
(987)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00944450	Nicht E1
(988)	NCT00947011	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947011	Nicht E3
(989)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957060	Nicht E2
(990)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958269	Nicht E2
(991)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960453	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(992)	NCT00961480	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-095). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961480	Nicht E1
(993)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961857	Nicht E1
(994)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964184	Nicht E6
(995)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00967798	Nicht E1
(996)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00968006	Nicht E5
(997)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00969566	Nicht E5
(998)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971659	Nicht E6
(999)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975052	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1000)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976261	Nicht E6
(1001)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976937	Nicht E3
(1002)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978796	Nicht E1
(1003)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	Nicht E2
(1004)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993187	Nicht E3
(1005)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998686	Nicht E3
(1006)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006018	Nicht E1
(1007)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028391	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1008)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034111	Nicht E5
(1009)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01035879	Nicht E6
(1010)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038648	Nicht E1
(1011)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01046110	Nicht E3
(1012)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054118	Nicht E6
(1013)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E6
(1014)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01062048	Nicht E5
(1015)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065766	Nicht E5
(1016)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01073826	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1017)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076075	Nicht E2
(1018)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076088	Nicht E3
(1019)	NCT01089790	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01089790	Nicht E2
(1020)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01092663	Nicht E6
(1021)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093651	Nicht E3
(1022)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093794	Nicht E6
(1023)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095991	Nicht E6
(1024)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096277	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1025)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098539	Nicht E3
(1026)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01099618	Nicht E6
(1027)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100125	Nicht E1
(1028)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106677	Nicht E3
(1029)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106690	Nicht E3
(1030)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119846	Nicht E6
(1031)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128621	Nicht E6
(1032)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131182	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1033)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137812	Nicht E2
(1034)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140438	Nicht E1
(1035)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155284	Nicht E1
(1036)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on ß Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159847	Nicht E1
(1037)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169090	Nicht E6
(1038)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177384	Nicht E2
(1039)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183104	Nicht E2
(1040)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01186562	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1041)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189890	Nicht E2
(1042)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193296	Nicht E6
(1043)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195090	Nicht E2
(1044)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227460	Nicht E1
(1045)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235819	Nicht E1
(1046)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257464	Nicht E3
(1047)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260246	Nicht E7
(1048)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269996	Nicht E3
(1049)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272583	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1050)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01278485	Nicht E5
(1051)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285076	Nicht E5
(1052)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296412	Nicht E1
(1053)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316835	Nicht E5
(1054)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332370	Nicht E5
(1055)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334229	Nicht E6
(1056)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336322	Nicht E1
(1057)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336738	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1058)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01337440	Nicht E6
(1059)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338870	Nicht E6
(1060)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340768	Nicht E6
(1061)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341717	Nicht E2
(1062)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341795	Nicht E5
(1063)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342939	Nicht E1
(1064)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354990	Nicht E5
(1065)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357135	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1066)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357148	Nicht E5
(1067)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374568	Nicht E6
(1068)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376323	Nicht E6
(1069)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378117	Nicht E6
(1070)	NCT01405911	Dose Response Finding Study of MK-0431/ONO-5435 in Japanese Subjects With Impaired Glucose Tolerance (MK-0431-105). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405911	Nicht E2
(1071)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888	Nicht E6
(1072)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409213	Nicht E5
(1073)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413542	Nicht E6
(1074)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414920	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1075)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01422590	Nicht E6
(1076)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441232	Nicht E6
(1077)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449747	Nicht E6
(1078)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455870	Nicht E3
(1079)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455909	Nicht E3
(1080)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462266	Nicht E2
(1081)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term ß-cell Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471808	Nicht E2
(1082)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01475461	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1083)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485614	Nicht E1
(1084)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488279	Nicht E1
(1085)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose,Metformin,Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490918	Nicht E3
(1086)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512797	Nicht E6
(1087)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517321	Nicht E3
(1088)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519674	Nicht E2
(1089)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529541	Nicht E3
(1090)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530178	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1091)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545024	Nicht E5
(1092)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545388	Nicht E3
(1093)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549964	Nicht E3
(1094)	NCT01552694	Effectiveness of Sitagliptin for HIV Insulin Resistance and Inflammation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552694	Nicht E3
(1095)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557504	Nicht E1
(1096)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Nicht E6
(1097)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588587	Nicht E5
(1098)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590771	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1099)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590797	Nicht E2
(1100)	NCT01600703	Sitagliptin Regulation of Intestinal and Hepatic Lipoprotein Particle and Hepatic Glucose Production in Humans. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01600703	Nicht E3
(1101)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602003	Nicht E3
(1102)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619332	Nicht E6
(1103)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624116	Nicht E6
(1104)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642108	Nicht E6
(1105)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652729	Nicht E3
(1106)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using "Biphase-Hyperglycemic Clamp". ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1107)	NCT01678820	A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678820	Nicht E6
(1108)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686932	Nicht E6
(1109)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702298	Nicht E6
(1110)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703221	Nicht E3
(1111)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Nicht E6
(1112)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709305	Nicht E2
(1113)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717911	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1114)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718093	Nicht E1
(1115)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741103	Nicht E1
(1116)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751321	Nicht E6
(1117)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760447	Nicht E1
(1118)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01785043	Nicht E6
(1119)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794143	Nicht E1
(1120)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824264	Nicht E6
(1121)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829464	Nicht E2
(1122)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01834274	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1123)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841697	Nicht E3
(1124)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01845831	Nicht E6
(1125)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847144	Nicht E6
(1126)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855087	Nicht E5
(1127)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859793	Nicht E5
(1128)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863147	Nicht E2
(1129)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890629	Nicht E6
(1130)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01895569	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1131)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907854	Nicht E1
(1132)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928199	Nicht E1
(1133)	NCT01930188	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	Nicht E3
(1134)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933672	Nicht E6
(1135)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936025	Nicht E6
(1136)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951339	Nicht E6
(1137)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969357	Nicht E6
(1138)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970462	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1139)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606	Nicht E3
(1140)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E2
(1141)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008682	Nicht E6
(1142)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015910	Nicht E6
(1143)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025907	Nicht E3
(1144)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E3
(1145)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043054	Nicht E1
(1146)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048904	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1147)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077946	Nicht E5
(1148)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Nicht E6
(1149)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E2
(1150)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02111096	Nicht E1
(1151)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02127047	Nicht E1
(1152)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130687	Nicht E6
(1153)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173457	Nicht E3
(1154)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192853	Nicht E6
(1155)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200991	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1156)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202161	Nicht E6
(1157)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E2
(1158)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250794	Nicht E6
(1159)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	Nicht E3
(1160)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256189	Nicht E5
(1161)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263677	Nicht E5
(1162)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1163)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301806	Nicht E6
(1164)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312063	Nicht E6
(1165)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315287	Nicht E2
(1166)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318693	Nicht E6
(1167)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324010	Nicht E6
(1168)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328040	Nicht E1
(1169)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoproteiN Cholesterol in Diabetes Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330406	Nicht E3
(1170)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	Nicht E6
(1171)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373865	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1172)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377388	Nicht E1
(1173)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on ß-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386943	Nicht E6
(1174)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405260	Nicht E3
(1175)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443922	Nicht E6
(1176)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444364	Nicht E5
(1177)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452632	Nicht E2
(1178)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480465	Nicht E3
(1179)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512523	Nicht E6
(1180)	NCT02513771	Sitagliptin for Reducing Inflammation and Immune Activation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513771	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1181)	NCT02527993	Treatment of Hypoglycemia Following Gastric Bypass Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527993	Nicht E1
(1182)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536248	Nicht E6
(1183)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556918	Nicht E5
(1184)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564211	Nicht E2
(1185)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02567994	Nicht E2
(1186)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577003	Nicht E2
(1187)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577016	Nicht E2
(1188)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607410	Nicht E3
(1189)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607865	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1190)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623998	Nicht E6
(1191)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628392	Nicht E6
(1192)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639637	Nicht E6
(1193)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647320	Nicht E6
(1194)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655757	Nicht E6
(1195)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685345	Nicht E2
(1196)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689362	Nicht E3
(1197)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-845). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738879	Nicht E1
(1198)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02749032	Nicht E6
(1199)	NCT02791490	A Study of the Safety and Efficacy of Sitagliptin Addition During Metformin Up-titration (MK-0431-848). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791490	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1200)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02802644	Nicht E1
(1201)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824874	Nicht E3
(1202)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827890	Nicht E3
(1203)	NCT02849080	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849080	Nicht E3
(1204)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879409	Nicht E1
(1205)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882477	Nicht E1
(1206)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900417	Nicht E1
(1207)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917031	Nicht E3
(1208)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920918	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1209)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949193	Nicht E3
(1210)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956044	Nicht E3
(1211)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061214	Nicht E3
(1212)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076112	Nicht E3
(1213)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078049	Nicht E3
(1214)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108521	Nicht E7
(1215)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115099	Nicht E2
(1216)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115112	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1217)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122041	Nicht E1
(1218)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125694	Nicht E1
(1219)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208465	Nicht E7
(1220)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267576	Nicht E3
(1221)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359590	Nicht E1
(1222)	PER-007-13	MISSION. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-007-13	Nicht E2
(1223)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-015-11	Nicht E1
(1224)	PER-018-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-05	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1225)	PER-018-15	STUDY OF MANAGEMENT OF PASIREOTIDE-INDUCED HYPERGLYCEMIA IN ADULT PATIENTS WITH CUSHING´S DISEASE OR ACROMEGALY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-15	Nicht E1
(1226)	PER-021-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-021-05	Nicht E7
(1227)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-12	Nicht E1
(1228)	PER-035-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-08	Nicht E7
(1229)	PER-036-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-08	Nicht E7
(1230)	PER-038-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-08	Nicht E7
(1231)	PER-039-09	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-09	Nicht E7
(1232)	PER-047-10	NOT AVAILABLE. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-047-10	Nicht E3
(1233)	PER-048-13	OMNEON-026. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-048-13	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1234)	PER-050-03	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-03	Nicht E7
(1235)	PER-050-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-04	Nicht E7
(1236)	PER-051-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-04	Nicht E7
(1237)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15	Nicht E3
(1238)	PER-054-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-04	Nicht E7
(1239)	PER-055-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-055-06	Nicht E7
(1240)	PER-063-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-06	Nicht E7
(1241)	PER-089-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-04	Nicht E7
(1242)	PER-106-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-106-08	Nicht E7
(1243)	PER-107-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-07	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1244)	PER-107-10	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-10	Nicht E7
(1245)	PER-110-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-110-07	Nicht E7
(1246)	PER-117-11	A CLINICAL TRIAL PHASE III, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-117-11	Nicht E1
(1247)	PER-119-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-119-06	Nicht E7
(1248)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/036	Nicht E1
(1249)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/037	Nicht E1
(1250)	SLCTR/2015/022	Sitagliptin compared to glimepiride on vascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2015/022	Nicht E7
PharmNet.Bund			

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1251)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1252)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1253)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1254)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1255)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1256)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1257)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1258)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1259)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1260)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1261)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1262)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1263)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1264)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1265)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1266)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1267)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1268)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1269)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1270)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1271)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1272)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1273)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1274)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1275)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1276)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1277)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1278)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E5
(1279)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1280)	2011-000828-15	A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparisonof a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 toLantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1281)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1282)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1283)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1284)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1285)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1286)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1287)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1288)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1289)	2014-003792-34	RANDOMIZED DOUBLE BLIND PARALLEL DESIGN STUDY COMPARING RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES INSUFFICIENTLY CONTROLLED WITH METFORMIN MONOTHERAPY - Randomisierte, doppelblinde Studie im parallelen Studiendesign zum Risikovergleich nächtlicher Hypoglykämie und kritischer Arrhythmien unter Einnahme von Sitagliptin gegenüber Glimepirid bei ungenügend kontrollierten Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Metformin Monotherapie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1290)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(1291)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1292)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-13)
(1293)	2017-003296-60	Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086502	Nicht E6
(2)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515	Nicht E6
(3)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094757	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(5)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095056	Nicht E1
(7)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103857	Nicht E2
(8)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106704	Nicht E6
(9)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127192	Nicht E6
(10)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289848	Nicht E6
(11)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305604	Nicht E6
(12)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337610	Nicht E6
(13)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779	Nicht E6
(14)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363519	Nicht E6
(15)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363844	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(16)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363948	Nicht E4
(17)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00371007	Nicht E6
(19)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372060	Nicht E6
(20)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Nicht E6
(21)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397631	Nicht E6
(22)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411411	Nicht E6
(23)	NCT00411554	A Study of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Diet/Exercise Therapy (0431-054)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411554	Nicht E4
(24)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418366	Nicht E1
(25)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Nicht E6
(26)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425490	Nicht E7
(27)	NCT00426413	Ketosis Prone Diabetes in African-Americans. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426413	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(28)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449930	Nicht E6
(29)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451113	Nicht E5
(30)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466518	Nicht E5
(31)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477581	Nicht E2
(32)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481663	Nicht E7
(33)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482079	Nicht E6
(34)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482729	Nicht E6
(35)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484419	Nicht E6
(36)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501657	Nicht E1
(37)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509236	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(38)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509262	Nicht E6
(39)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511108	Nicht E6
(40)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532935	Nicht E4
(41)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541229	Nicht E4
(42)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541450	Nicht E4
(43)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541775	Nicht E6
(44)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545584	Nicht E6
(45)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551590	Nicht E2
(46)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616811	Nicht E2
(47)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627744	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(48)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631488	Nicht E6
(49)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637273	Nicht E6
(50)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Nicht E6
(51)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642798	Nicht E1
(52)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659711	Nicht E6
(53)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660075	Nicht E6
(54)	NCT00666458	18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Nicht E2
(55)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673894	Nicht E5
(56)	NCT00676338	Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection Versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676338	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(57)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735	Nicht E6
(58)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684528	Nicht E7
(59)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634	Nicht E5
(60)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696982	Nicht E6
(61)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699322	Nicht E6
(62)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700817	Nicht E2
(63)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701090	Nicht E4
(64)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704132	Nicht E6
(65)	NCT00716092	The Effect of Linagliptin (BI 1356) on 24h-glucose Control and Various Biomarkers in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716092	Nicht E6
(66)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721552	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(67)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722371	Nicht E6
(68)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729326	Nicht E6
(69)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730275	Nicht E1
(70)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732121	Nicht E6
(71)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474	Nicht E4
(72)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740363	Nicht E6
(73)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747383	Nicht E7
(74)	NCT00749190	BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190	Nicht E6
(75)	NCT00751114	Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Nicht E4
(76)	NCT00754988	A Study of Taspoglutide Versus Sitagliptin for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754988	Nicht E7
(77)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758069	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(78)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760344	Nicht E6
(79)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766441	Nicht E6
(80)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768651	Nicht E1
(81)	NCT00770081	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (28-week Extension Study). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770081	Nicht E6
(82)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775684	Nicht E6
(83)	NCT00780715	Response To Oral Agents in Diabetes (ROAD)- Pilot Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780715	Nicht E6
(84)	NCT00789191	Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191	Nicht E4
(85)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790348	Nicht E5
(86)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795275	Nicht E1
(87)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813228	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(89)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813995	Nicht E6
(90)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830076	Nicht E6
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832390	Nicht E6
(93)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832624	Nicht E5
(94)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837577	Nicht E6
(96)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837759	Nicht E1
(97)	NCT00838903	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903	Nicht E4
(98)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842556	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(99)	NCT00851903	Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903	Nicht E5
(100)	NCT00853944	Effect of Sitagliptin on Graft Function Following Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854035	Nicht E6
(102)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	Nicht E2
(103)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860288	Nicht E7
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870194	Nicht E2
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871507	Nicht E2
(106)	NCT00875394	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin Added to the Regimen of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (0431-189). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875394	Nicht E6
(107)	NCT00881530	Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(108)	NCT00881543	Effect of Dipeptidyl Peptidase IV After Diets in näive Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885352	Nicht E6
(110)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901979	Nicht E6
(113)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929201	Nicht E6
(114)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936663	Nicht E6
(115)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939939	Nicht E2
(116)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944450	Nicht E6
(117)	NCT00950534	Effectiveness and Safety of Two Approaches to the Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Australian Primary Care. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950534	Nicht E2
(118)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957060	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(119)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958269	Nicht E6
(120)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961480	Nicht E6
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961857	Nicht E6
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964184	Nicht E2
(124)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967798	Nicht E1
(125)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968006	Nicht E5
(126)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969566	Nicht E6
(127)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971659	Nicht E4
(128)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975052	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976261	Nicht E6
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976937	Nicht E2
(131)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978796	Nicht E1
(132)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Nicht E2
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187	Nicht E6
(134)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998686	Nicht E2
(135)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028391	Nicht E2
(137)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034111	Nicht E5
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035879	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(139)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038648	Nicht E2
(140)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046110	Nicht E2
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E6
(143)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062048	Nicht E5
(144)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065766	Nicht E5
(145)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073826	Nicht E7
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076075	Nicht E6
(147)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076088	Nicht E6
(148)	NCT01077323	A Retrospective Cohort Study of Acute Pancreatitis in Relation to Use of Exenatide and Other Antidiabetic Agents. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077323	Nicht E2
(149)	NCT01081834	The CANTATA-M (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081834	Nicht e6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089790	Nicht E2
(151)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092663	Nicht E2
(152)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093651	Nicht E1
(153)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093794	Nicht E2
(154)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095991	Nicht E2
(155)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096277	Nicht E7
(156)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098539	Nicht E2
(157)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618	Nicht E1
(158)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100125	Nicht E2
(159)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Nicht E6
(160)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119846	Nicht E6
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128621	Nicht E6
(163)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Nicht E2
(165)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159847	Nicht E1
(168)	NCT01162772	Influence of DPP-4 on Inflammatory Parameters in Diabetics: Gender Aspects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162772	Nicht E5
(169)	NCT01169090	A Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169090	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(170)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177384	Nicht E4
(171)	NCT01177813	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813	Nicht E6
(172)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183104	Nicht E1
(173)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186562	Nicht E1
(174)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189890	Nicht E2
(175)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296	Nicht E6
(176)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090	Nicht E4
(177)	NCT01198730	Screen of DM by OGTT in Subjects Receiving CAG or MDCT for CAD. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198730	Nicht E2
(178)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227460	Nicht E1
(179)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235819	Nicht E1
(180)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(181)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257464	Nicht E1
(182)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260246	Nicht E6
(183)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996	Nicht E6
(184)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272583	Nicht E1
(185)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278485	Nicht E5
(186)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285076	Nicht E5
(187)	NCT01289990	Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990	Nicht E2
(188)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412	Nicht E6
(189)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316835	Nicht E5
(190)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332370	Nicht E5
(191)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334229	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(192)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336322	Nicht E1
(193)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336738	Nicht E6
(194)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337440	Nicht E6
(195)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338870	Nicht E6
(196)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340768	Nicht E6
(197)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717	Nicht E6
(198)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341795	Nicht E5
(199)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342939	Nicht E1
(200)	NCT01349387	Effect of Treatment With Metformin in Type 2 Diabetes Patients on Alternative Genes Splicing. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387	Nicht E5
(201)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354990	Nicht E5
(202)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357135	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(203)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357148	Nicht E5
(204)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374568	Nicht E6
(205)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376323	Nicht E6
(206)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378117	Nicht E6
(207)	NCT01398592	Vildagliptin Versus Sitagliptin - Differences in Fasting Plasma Glucose Lowering Efficacy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398592	Nicht E2
(208)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888	Nicht E2
(209)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409213	Nicht E5
(210)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413542	Nicht E1
(211)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414920	Nicht E6
(212)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422590	Nicht E2
(213)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441232	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(214)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449747	Nicht E2
(215)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455870	Nicht E2
(216)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455909	Nicht E2
(217)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266	Nicht E6
(218)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β-cell Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808	Nicht E2
(219)	NCT01472367	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-170). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472367	Nicht E1
(220)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475461	Nicht E6
(221)	NCT01477853	A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853	Nicht E2
(222)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614	Nicht E1
(223)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488279	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(224)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose,Metformin,Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490918	Nicht E6
(225)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512797	Nicht E2
(226)	NCT01517321	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial-Rapid-acting Insulin Secretagogue Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517321	Nicht E6
(227)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674	Nicht E2
(228)	NCT01529541	Efficacy and Safety of CWP-0403 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529541	Nicht E2
(229)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530178	Nicht E1
(230)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545024	Nicht E5
(231)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545388	Nicht E4
(232)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549964	Nicht E4
(233)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557504	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(234)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582308	Nicht E6
(235)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588587	Nicht E5
(236)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590771	Nicht E6
(237)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797	Nicht E6
(238)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602003	Nicht E4
(239)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619332	Nicht E6
(240)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624116	Nicht E6
(241)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642108	Nicht E5
(242)	NCT01652729	Comparison Study of the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly Suspension to Sitagliptin and Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652729	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(243)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using "Biphase-Hyperglycemic Clamp". ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Nicht E1
(244)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678820	Nicht E6
(245)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686932	Nicht E6
(246)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702298	Nicht E5
(247)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703221	Nicht E2
(248)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703637	Nicht E2
(249)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709305	Nicht E6
(250)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911	Nicht E7
(251)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(252)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741103	Nicht E1
(253)	NCT01744236	SAFEGUARD: Pleiotropic Effects of Incretin Based Therapies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744236	Nicht E7
(254)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751321	Nicht E6
(255)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447	Nicht E1
(256)	NCT01767389	Glucagon-like Peptide (GLP) Utilization and Safety. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767389	Nicht E5
(257)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785043	Nicht E6
(258)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794143	Nicht E7
(259)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824264	Nicht E2
(260)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829464	Nicht E2
(261)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834274	Nicht E2
(262)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(263)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831	Nicht E4
(264)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847144	Nicht E6
(265)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855087	Nicht E5
(266)	NCT01856907	Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907	Nicht E6
(267)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859793	Nicht E6
(268)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863147	Nicht E6
(269)	NCT01879228	Effect of Chronic Incretin-based Therapy in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879228	Nicht E6
(270)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890629	Nicht E6
(271)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895569	Nicht E5
(272)	NCT01901861	Effect of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin on Islet Function After Mixed Meal in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901861	Nicht E4
(273)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907854	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(274)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928199	Nicht E2
(275)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930188	Nicht E4
(276)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933672	Nicht E2
(277)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936025	Nicht E2
(278)	NCT01937598	Antidiabetic Effects of Adding a DPP-4 Inhibitor to Pre-Existing Treatment With an Incretin Mimetic in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937598	Nicht E6
(279)	NCT01944618	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618	Nicht E2
(280)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951339	Nicht E6
(281)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969357	Nicht E6
(282)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970462	Nicht E6
(283)	NCT01974544	Prevention and Treatment Of Diabetes Complications With Gastric Surgery or Intensive Medicines. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974544	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(284)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606	Nicht E2
(285)	NCT01991197	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Psoriasis Patients With Diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991197	Nicht E6
(286)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E2
(287)	NCT02008682	The Efficacy and Safety of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008682	Nicht E4
(288)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015910	Nicht E6
(289)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	Nicht E2
(290)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E6
(291)	NCT02041234	Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234	Nicht E2
(292)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054	Nicht E2
(293)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048904	Nicht E6
(294)	NCT02072096	A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(295)	NCT02077946	A Retrospective Database Assessment of Clinical Effectiveness in Type 2 Diabetes Patients Treated With Liraglutide From Primary Care Centers in Sweden. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077946	Nicht E5
(296)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Nicht E6
(297)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E6
(298)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111096	Nicht E6
(299)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127047	Nicht E1
(300)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130687	Nicht E6
(301)	NCT02138097	Oral and Non-insulin Injected Hypoglycemic Therapy Utilization Patterns. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138097	Nicht E5
(302)	NCT02147925	Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925	Nicht E6
(303)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173457	Nicht E2
(304)	NCT02188186	Therapeutic Efficacy of Triple Combination in Drug-naïve Korean Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188186	Nicht E1
(305)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192853	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(306)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200991	Nicht E2
(307)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202161	Nicht E6
(308)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	Nicht E6
(309)	NCT02244164	Pathophysiological Study of the Increase in Pancreatic Volume in Type 2 Diabetes Treatments.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164	Nicht E5
(310)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250794	Nicht E4
(311)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254291	Nicht E2
(312)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256189	Nicht E6
(313)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263677	Nicht E5
(314)	NCT02280174	Effect of Linagliptin on TRL Metabolism. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280174	Nicht E2
(315)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(316)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301806	Nicht E6
(317)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312063	Nicht E2
(318)	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Nicht E5
(319)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315287	Nicht E2
(320)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318693	Nicht E4
(321)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324010	Nicht E6
(322)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328040	Nicht E1
(323)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoproteiN Cholesterol in Diabetes Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330406	Nicht E6
(324)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	Nicht E2
(325)	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Nicht E6
(326)	NCT02368704	Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368704	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(327)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373865	Nicht E4
(328)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377388	Nicht E6
(329)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Nicht E1
(330)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405260	Nicht E6
(331)	NCT02406443	The INDORSE Study: Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV: Outcomes on Renal Sodium Excretion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406443	Nicht E6
(332)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443922	Nicht E6
(333)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444364	Nicht E4
(334)	NCT02452632	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452632	Nicht E2
(335)	NCT02456428	Incretin-based Drugs and the Risk of Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456428	Nicht E5
(336)	NCT02475499	Incretin-based Drugs and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475499	Nicht E5
(337)	NCT02476760	Incretin-based Drugs and Acute Pancreatitis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476760	Nicht E5
(338)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480465	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(339)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512523	Nicht E4
(340)	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Nicht E6
(341)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	Nicht E6
(342)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536248	Nicht E6
(343)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556918	Nicht E7
(344)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564211	Nicht E2
(345)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567994	Nicht E6
(346)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577003	Nicht E2
(347)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577016	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(348)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607410	Nicht E6
(349)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607865	Nicht E2
(350)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088	Nicht E2
(351)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623998	Nicht E4
(352)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628392	Nicht E2
(353)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639637	Nicht E2
(354)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647320	Nicht E6
(355)	NCT02653209	TriMaster: Study of a DPP4 Inhibitor, SGLT2 Inhibitor and Thiazolidinedione as Third Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653209	Nicht E6
(356)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655757	Nicht E6
(357)	NCT02675335	Accelerated Wound Healing in Diabetic Ulcers by Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675335	Nicht E6
(358)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685345	Nicht E2
(359)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689362	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(360)	NCT02725502	Incretin Axis in Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725502	Nicht E1
(361)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-845). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738879	Nicht E6
(362)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749032	Nicht E6
(363)	NCT02791490	A Study of the Safety and Efficacy of Sitagliptin Addition During Metformin Up-titration (MK-0431-848). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791490	Nicht E6
(364)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802644	Nicht E6
(365)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824874	Nicht E1
(366)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827890	Nicht E1
(367)	NCT02849080	Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849080	Nicht E2
(368)	NCT02871882	Ox Bile- Conjugated Bile Acids Sodium in Type II Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871882	Nicht E2
(369)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879409	Nicht E7
(370)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882477	Nicht E1
(371)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900417	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(372)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917031	Nicht E6
(373)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920918	Nicht E6
(374)	NCT02946632	Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	Nicht E1
(375)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949193	Nicht E2
(376)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956044	Nicht E6
(377)	NCT03014479	Study of the QOL Evaluation of Trelagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014479	Nicht E6
(378)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061214	Nicht E2
(379)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076112	Nicht E2
(380)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078049	Nicht E2
(381)	NCT03101930	Cardiovascular Effects of GLP-1 Receptor Activation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101930	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(382)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108521	Nicht E6
(383)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115099	Nicht E2
(384)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115112	Nicht E2
(385)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122041	Nicht E1
(386)	NCT03125694	Sitagliptin vs. Pioglitazone as add-on Treatments in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on the Full-dose Metformin Plus Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125694	Nicht E4
(387)	NCT03146208	Role of Endothelial Biomarkers in Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146208	Nicht E5
(388)	NCT03180281	Therapies on Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients With High Glucose Toxicity Which Protect Islet β Cell. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180281	Nicht E4
(389)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208465	Nicht E6
(390)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233178	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(391)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267576	Nicht E2
(392)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359590	Nicht E6
(393)	NCT03492580	A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580	Nicht E7
EU-CTR			
(394)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000311-26	Nicht E6
(395)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93	Nicht E6
(396)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000313-19	Nicht E6
(397)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000867-92	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(398)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16	Nicht E4
(399)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002160-22	Nicht E6
(400)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50	Nicht E6
(401)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34	Nicht E6
(402)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001335-22	Nicht E6
(403)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37	Nicht E6
(404)	2006-002488-20	Studio Multicentrico randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di sitagliptin MK 0431 in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002488-20	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(405)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002950-32	Nicht E6
(406)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005051-15	Nicht E6
(407)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005101-64	Nicht E6
(408)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18	Nicht E2
(409)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005931-56	Nicht E1
(410)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000019-27	Nicht E4
(411)	2007-000145-35	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabete.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(412)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33	Nicht E6
(413)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001771-11	Nicht E6
(414)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002218-21	Nicht E4
(415)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003529-26	Nicht E4
(416)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003548-32	Nicht E4
(417)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003808-35	Nicht E2
(418)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(419)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003963-31	Nicht E1
(420)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004137-42	Nicht E6
(421)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28	Nicht E2
(422)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Nicht E6
(423)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006693-28	Nicht E2
(424)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21	Nicht E2
(425)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007805-58	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(426)	2007-007865-19	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on vario.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007865-19	Nicht E6
(427)	2008-000300-89	The effects of sitagliptin (Januvia) on myocardial performance in patients with coronary artery disease and diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000300-89	Nicht E5
(428)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000516-32	Nicht E6
(429)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000521-19	Nicht E6
(430)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54	Nicht E2
(431)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11	Nicht E1
(432)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(433)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11	Nicht E7
(434)	2008-001854-42	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to sitagliptin and p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001854-42	Nicht E6
(435)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38	Nicht E2
(436)	2008-002607-12	Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002607-12	Nicht E6
(437)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11	Nicht E6
(438)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003803-30	Nicht E1
(439)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004412-12	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(440)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16	Nicht E2
(441)	2008-004790-18	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18	Nicht E6
(442)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metform.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	Nicht E6
(443)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005042-23	Nicht E1
(444)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25	Nicht E2
(445)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62	Nicht E6
(446)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(447)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41	Nicht E4
(448)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21	Nicht E2
(449)	2008-007945-29	Treatment of LADA .. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29	Nicht E1
(450)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009888-60	Nicht E2
(451)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22	Nicht E4
(452)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34	Nicht E4
(453)	2009-012776-27	The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(454)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	Nicht E2
(455)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Nicht E6
(456)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20	Nicht E6
(457)	2009-016525-34	A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	Nicht E6
(458)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Nicht E2
(459)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36	Nicht E6
(460)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(461)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018117-40	Nicht E6
(462)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62	Nicht E6
(463)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11	Nicht E7
(464)	2010-019777-15	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019777-15	Nicht E6
(465)	2010-020015-36	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020015-36	Nicht E6
(466)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Nicht E2
(467)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020234-26	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(468)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42	Nicht E2
(469)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17	Nicht E4
(470)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27	Nicht E6
(471)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33	Nicht E2
(472)	2011-000483-94	HMD114728: A multicenter, two-part, randomized, parallel group, placebo and sitagliptin-controlled study to evaluate the safety and efficacy of GSK256073 administered once or twice daily for 12 wee.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000483-94	Nicht E6
(473)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21	Nicht E5
(474)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000602-22	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(475)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000723-32	Nicht E6
(476)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15	Nicht E2
(477)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68	Nicht E6
(478)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001752-10	Nicht E6
(479)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002528-42	Nicht E1
(480)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23	Nicht E1
(481)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(482)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004002-25	Nicht E6
(483)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96	Nicht E6
(484)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004930-33	Nicht E2
(485)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005980-26	Nicht E1
(486)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15	Nicht E6
(487)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000152-34	Nicht E6
(488)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(489)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19	Nicht E6
(490)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002422-78	Nicht E6
(491)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003256-36	Nicht E6
(492)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23	Nicht E1
(493)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	Nicht E6
(494)	2012-004931-22	Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22	Nicht E2
(495)	2012-005505-51	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibition in Psoriasis patients with diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005505-51	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(496)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005660-98	Nicht E6
(497)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005793-63	Nicht E6
(498)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000059-42	Nicht E6
(499)	2013-000418-39	Early Prevention of Diabetes Complications in people with Hyperglycaemia in Europe. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000418-39	Nicht E2
(500)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19	Nicht E2
(501)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001240-64	Nicht E1
(502)	2013-001473-24	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(503)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35	Nicht E5
(504)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003356-21	Nicht E2
(505)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E2
(506)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E6
(507)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12	Nicht E6
(508)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004819-40	Nicht E2
(509)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(510)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	Nicht E6
(511)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Nicht E6
(512)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002685-70	Nicht E6
(513)	2014-003532-39	The effect of sitagliptin on brown adipose tissue and whole-body metabolism in overweight pre-diabetic men. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003532-39	Nicht E1
(514)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003583-20	Nicht E1
(515)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003792-34	Nicht E6
(516)	2014-004993-40	A Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004993-40	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(517)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	Nicht E6
(518)	2015-001086-50	Treatment of hypoglycemia following gastric bypass surgery. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001086-50	Nicht E1
(519)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	Nicht E2
(520)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Nicht E2
(521)	2015-002790-38	TriMaster: Randomised Double-Blind Crossover study of a DPP4 inhibitor, SGLT2 inhibitor and thiazolidinedione as third line therapy in patients with type 2 diabetes who have suboptimal glycaemic co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002790-38	Nicht E4
(522)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004224-59	Nicht E6
(523)	2015-004527-32	Pilot randomised controlled trial of SITAgliptin for Depressive Symptoms in type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004527-32	Nicht E6
(524)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(525)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004990-34	Nicht E6
(526)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38	Nicht E6
(527)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004480-39	Nicht E7
(528)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000420-95	Nicht E6
WHO-ICTRP			
(529)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000433303	Nicht E1
(530)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000602022	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(531)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000582853	Nicht E1
(532)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001131842	Nicht E6
(533)	ChiCTR-IIC-16007833	Research on the effect on concentrations of plasma GLP-1 in type2 diabetic patients by Spleen-Strengthening Decoction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIC-16007833	Nicht E2
(534)	ChiCTR-OPN-17011066	SNPs Study of DPP4 and GLP1R in Chinese and it's Apply in Blood Glucose Regulation With Incretin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17011066	Nicht E2
(535)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002271	Nicht E1
(536)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002676	Nicht E2
(537)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003872	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(538)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004150	Nicht E1
(539)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004464	Nicht E4
(540)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14005224	Nicht E2
(541)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000126	Nicht E6
(542)	CTRI/2009/091/000134	A study to evaluate the effictiveness and safety of Vildagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000134	Nicht E4
(543)	CTRI/2009/091/000140	Sitagliptin vs Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000140	Nicht E6
(544)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000210	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(545)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000412	Nicht E4
(546)	CTRI/2009/091/000563	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000563	Nicht E7
(547)	CTRI/2009/091/000598	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000598	Nicht E6
(548)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000947	Nicht E2
(549)	CTRI/2010/091/000024	Comparison of NN1250 with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes never treated with insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000024	Nicht E6
(550)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000162	Nicht E6
(551)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000364	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(552)	CTRI/2010/091/000390	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000390	Nicht E6
(553)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000500	Nicht E2
(554)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000528	Nicht E6
(555)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001361	Nicht E2
(556)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001494	Nicht E2
(557)	CTRI/2010/091/002809	Efficacy of BI 10773 Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002809	Nicht E6
(558)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002824	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(559)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002977	Nicht E6
(560)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006067	Nicht E6
(561)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001852	Nicht E7
(562)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002409	Nicht E6
(563)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/06/002745	Nicht E2
(564)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002798	Nicht E6
(565)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002854	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(566)	CTRI/2012/08/002926	Effects Of Sitagliptin On T2DM Patients On Treatment With Metformin And Insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002926	Nicht E4
(567)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003041	Nicht E4
(568)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005596	Nicht E6
(569)	CTRI/2016/01/006486	Type II Diabetic STUDY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006486	Nicht E6
(570)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008891	Nicht E6
(571)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010986	Nicht E2
(572)	CTRI/2018/01/011284	A clinical study to understand the combined effects of metformin in combination with sitagliptin & linagliptin, in comparison to metformin alone treatment on lipid profile level management in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011284	Nicht E1
(573)	CTRI/2018/02/011670	This trial is to see Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011670	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(574)	CTRI/2018/03/012413	A study to understand the combined effect of sitagliptin and teneligliptin with metformin in comparison to metformin alone treatment on blood glucose cotrol in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012413	Nicht E2
(575)	CTRI/2018/03/012561	Effect of Oral Hypoglycemics in Combination. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012561	Nicht E4
(576)	CTRI/2018/06/014382	Hydroxychloroquine real world efficacy assessment as add on therapy compare to gliptin in India. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014382	Nicht E4
(577)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009946	Nicht E2
(578)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009950	Nicht E2
(579)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000311-26-HU	Nicht E6
(580)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000312-93-SE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(581)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000313-19-HU	Nicht E6
(582)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000867-92-HU	Nicht E6
(583)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI	Nicht E4
(584)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002160-22-HU	Nicht E6
(585)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000093-50-SE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(586)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000407-34-NO	Nicht E6
(587)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001335-22-SE	Nicht E6
(588)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001392-37-AT	Nicht E6
(589)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002488-20-IT	Nicht E6
(590)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002950-32-DK	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(591)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005051-15-HU	Nicht E6
(592)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005101-64-IT	Nicht E6
(593)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005931-56-CZ	Nicht E1
(594)	EUCTR2007-000019-27-LT	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000019-27-LT	Nicht E4
(595)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE	Nicht E4
(596)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000755-33-FR	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(597)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001771-11-IT	Nicht E6
(598)	EUCTR2007-001888-29-DE	Chronic inflammatory activation in fat tissue: an atherogenic factor in severe coronary artery disease. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001888-29-DE	Nicht E1
(599)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002218-21-DE	Nicht E4
(600)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002245-20-DE	Nicht E1
(601)	EUCTR2007-003529-26-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003529-26-DE	Nicht E4
(602)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003548-32-SE	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(603)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003808-35-GB	Nicht E2
(604)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003937-17-IE	Nicht E2
(605)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003941-34-DE	Nicht E6
(606)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003963-31-SE	Nicht E1
(607)	EUCTR2007-004137-42-AT	A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004137-42-AT	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(608)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006074-28-SE	Nicht E2
(609)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Nicht E6
(610)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006693-28-GB	Nicht E2
(611)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE	Nicht E2
(612)	EUCTR2007-007805-58-DE	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007805-58-DE	Nicht E6
(613)	EUCTR2007-007865-19-DE	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on various biomarkers in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007865-19-DE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(614)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000516-32-NL	Nicht E6
(615)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000521-19-NL	Nicht E6
(616)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI	Nicht E2
(617)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-HU	Nicht E1
(618)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-PL	Nicht E1
(619)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001050-40-FR	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(620)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001854-42-ES	Nicht E6
(621)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002607-12-GB	Nicht E6
(622)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003640-11-IT	Nicht E6
(623)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003803-30-IT	Nicht E1
(624)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004412-12-SK	Nicht E2
(625)	EUCTR2008-004722-16-HU	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004722-16-HU	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(626)	EUCTR2008-004790-18-GB	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study - ROAD study pilot. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004790-18-GB	Nicht E6
(627)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK	Nicht E6
(628)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005042-23-IT	Nicht E1
(629)	EUCTR2008-006317-25-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006317-25-DE	Nicht E2
(630)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006720-62-ES	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(631)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007334-22-DE	Nicht E6
(632)	EUCTR2008-007660-41-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE	Nicht E4
(633)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI	Nicht E2
(634)	EUCTR2008-007945-29-SE	Treatment of LADA(latent autoimmune diabetes in the adult). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007945-29-SE	Nicht E1
(635)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009888-60-DE	Nicht E2
(636)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012213-22-HU	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(637)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012663-34-CZ	Nicht E4
(638)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012776-27-GB	Nicht E6
(639)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	Nicht E2
(640)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015883-32-LT	Nicht E6
(641)	EUCTR2009-016243-20-BE	Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE	Nicht E6
(642)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(643)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017524-36-HU	Nicht E6
(644)	EUCTR2009-018070-64-FI	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy - The CANTATA-MP Trial. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	Nicht E2
(645)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018117-40-FR	Nicht E6
(646)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018318-62-HU	Nicht E6
(647)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019346-11-IT	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(648)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE	Nicht E6
(649)	EUCTR2010-020015-36-DE	N/A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020015-36-DE	Nicht E6
(650)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020234-26-GB	Nicht E6
(651)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE	Nicht E1
(652)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023759-27-GB	Nicht E6
(653)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023915-33-SK	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(654)	EUCTR2011-000483-94-GB	A study of an experimental new drug to treat diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000483-94-GB	Nicht E6
(655)	EUCTR2011-000518-21-DE	Comparison of fasting plasma glucose in patients treated with vildagliptin or sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000518-21-DE	Nicht E5
(656)	EUCTR2011-000602-22-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-HU	Nicht E6
(657)	EUCTR2011-000602-22-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-SK	Nicht E6
(658)	EUCTR2011-000723-32-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-HU	Nicht E6
(659)	EUCTR2011-000723-32-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-SK	Nicht E6
(660)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000893-68-ES	Nicht E6
(661)	EUCTR2011-002528-42-LV	A Study of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002528-42-LV	Nicht E1
(662)	EUCTR2011-002529-23-LT	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002529-23-LT	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(663)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003600-20-HU	Nicht E6
(664)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004622-96-ES	Nicht E6
(665)	EUCTR2011-006118-15-DE	Comparison of the glycemic profiles of vildagliptin and sitagliptin treatment in type-2 diabetic patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006118-15-DE	Nicht E6
(666)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000152-34-IT	Nicht E6
(667)	EUCTR2012-001868-29-LT	sitagliptin +simvastatin coadministration safety study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001868-29-LT	Nicht E6
(668)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002422-78-GB	Nicht E6
(669)	EUCTR2012-002877-71-NL	cGMP Enhancing Therapeutic Strategy for HFpEF: The cGETS Study An interventional, single blind, multicentre study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002877-71-NL	Nicht E1
(670)	EUCTR2012-003256-36-NL	The cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of the gut-hormone based therapies liraglutide and sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003256-36-NL	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(671)	EUCTR2012-004035-23-CZ	MK-0431A XR in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004035-23-CZ	Nicht E1
(672)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	Nicht E6
(673)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004931-22-ES	Nicht E2
(674)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005483-10-IE	Nicht E1
(675)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005505-51-IE	Nicht E6
(676)	EUCTR2012-005660-98-SE	Effect of a single oral dose DPP-4 inhibitor sitagliptin on islet function after intake of a standardized mixed meal in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005660-98-SE	Nicht E6
(677)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001240-64-DK	Nicht E1
(678)	EUCTR2013-001473-24-GB	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus - IMPERIUM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001473-24-GB	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(679)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001764-35-DE	Nicht E5
(680)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003356-21-DE	Nicht E2
(681)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004275-12-GR	Nicht E6
(682)	EUCTR2013-004333-33-GB	Shockwave treatment for heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004333-33-GB	Nicht E6
(683)	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Nicht E5
(684)	EUCTR2014-001941-25-DK	Pilot Study with Treatment of Short Bowel Syndrome Patients with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor, Sitagliptin (Januvia®). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001941-25-DK	Nicht E1
(685)	EUCTR2014-002685-70-SE	Study of the counter-regulation to hypoglycemia during treatment with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002685-70-SE	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(686)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003532-39-NL	Nicht E1
(687)	EUCTR2014-003583-20-DE	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003583-20-DE	Nicht E1
(688)	EUCTR2014-003792-34-DE	RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003792-34-DE	Nicht E6
(689)	EUCTR2014-005525-13-LT	Sitagliptin vs. Dapagliflozin As Add-on to Metformin in Subjects with Mild Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT	Nicht E6
(690)	EUCTR2015-001086-50-DK	Treatment of blood sugar variations in patients with prior gastric bypass surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001086-50-DK	Nicht E1
(691)	EUCTR2015-001351-71-DE	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	Nicht E2
(692)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(693)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004527-32-GB	Nicht E6
(694)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	Nicht E2
(695)	EUCTR2015-004990-34-EE	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004990-34-EE	Nicht E6
(696)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005593-38-BE	Nicht E6
(697)	EUCTR2016-001120-54-GB	SIMPLANT. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001120-54-GB	Nicht E6
(698)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004480-39-DE	Nicht E7
(699)	IRCT20130610013612N9	The effects of sitaglibtin, glutazone and other glucose lowering drugs on inflammatory and coagulative factors and lipid profile in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130610013612N9	Nicht E6
(700)	IRCT20150616195554N4	Sitagliptin and Pioglitazon effects in the treatment of diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150616195554N4	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(701)	IRCT20151028247 68N1	Effect of sitagliptin and glibenclamide on treatment diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 15102824768N1	Nicht E6
(702)	IRCT20161126311 04N1	Comparison of pioglitazone with sitagliptin effect in diabetes melitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 16112631104N1	Nicht E6
(703)	IRCT20170424671 2N3	Comparison of the Efficacy of Sitagliptin with Pioglitazone on the Control of Diabetic Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1704246712N3	Nicht E4
(704)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCT N12039221	Nicht E6
(705)	ISRCTN14518136	Determination of capillary blood concentrations of the oral antidiabetics metformin and/or sitagliptin in dried blood spots. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCT N14518136	Nicht E5
(706)	ISRCTN26805203	Using two drugs in combination at the start of drug treatment for type 2 diabetes vs using a single drug. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCT N26805203	Nicht E1
(707)	ISRCTN33414972	Mechanisms of action of hypoglycemic drugs in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCT N33414972	Nicht E6
(708)	ISRCTN78649100	A study investigating the effects of sitagliptin on heart muscle performance in patients with heart disease and diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCT N78649100	Nicht E5
(709)	ISRCTN91540163	Understanding individual variation in treatment response in type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCT N91540163	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(710)	JPRN-JapicCTI-060292	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Metformin add-on Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060292	Nicht E2
(711)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060293	Nicht E2
(712)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060294	Nicht E7
(713)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111668	Nicht E2
(714)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121767	Nicht E2
(715)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121780	Nicht E2
(716)	JPRN-JapicCTI-121813	Drug-drug interaction study of SMP-508 and sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121813	Nicht E1
(717)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153068	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(718)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163136	Nicht E2
(719)	JPRN-JMA-IIA00036	The effects of sitagliptin on lipid and glucose metabolism. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00036	Nicht E6
(720)	JPRN-JMA-IIA00044	Prospective observation study of Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00044	Nicht E5
(721)	JPRN-UMIN000002978	The evaluation of insulin secretion pattern on Japanese type 2 diabetes under the usage of DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002978	Nicht E5
(722)	JPRN-UMIN000003057	A study on efficacy and safety of a DPP-IV inhibitor in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003057	Nicht E5
(723)	JPRN-UMIN000003170	Effect of miglitol and sitagliptin on incretin levels. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003170	Nicht E1
(724)	JPRN-UMIN000003362	Multi-centered open-label, observational study of Sitagliptin in West Tokyo Area. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003362	Nicht E5
(725)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003479	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(726)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003503	Nicht E6
(727)	JPRN-UMIN000003563	Intervention of Type 2 DM with Sitagliptin or High dose Metformin Trial in Kobe:INSIGHT-KOBE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003563	Nicht E1
(728)	JPRN-UMIN000003584	Switching from sulfonylurea to sitagliptin among type 2 diabetic patients in combination with metformin or pioglitazone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003584	Nicht E5
(729)	JPRN-UMIN000003693	Study for prevention of autoimmune non-insulin-dependent diabetes mellitus with sitagliptin (SPAN-S). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003693	Nicht E1
(730)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003775	Nicht E1
(731)	JPRN-UMIN000003953	A group comparison between gliclazide and glimepiride among type 2 diabetic patients using sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003953	Nicht E2
(732)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003989	Nicht E2
(733)	JPRN-UMIN000004121	Reseach into the effects of sitagliptin on blood sugar control in patients with type2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004121	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(734)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004236	Nicht E5
(735)	JPRN-UMIN000004490	Program of vascular evaluation under glucose control by DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004490	Nicht E7
(736)	JPRN-UMIN000004645	A comparative study of Sitagliptin- Glimepiride combinational therapy and Glimepiride monotherapy on the patients with diabetes mellitus after pancreatic biliary diseases including malignant disorders related subtotal pancreatectomy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004645	Nicht E4
(737)	JPRN-UMIN000004656	Serum PAI-1 levels in type 2 diabetic patients on sitagliptin treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004656	Nicht E5
(738)	JPRN-UMIN000004657	The effect of sitagliptin on serum PAI-1 concentration in type 2 diabetic patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004657	Nicht E5
(739)	JPRN-UMIN000004670	Evaluation of the efficacy in exchanging Mitiglinide for Sitagliptin in good control type2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004670	Nicht E5
(740)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004674	Nicht E6
(741)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004675	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(742)	JPRN-UMIN000004716	Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716	Nicht E6
(743)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004744	Nicht E5
(744)	JPRN-UMIN000004791	The effect of sitagliptin on insulin secretion in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004791	Nicht E4
(745)	JPRN-UMIN000004834	Collaborative study for HyperglycemIc patients by Pitavastatin INtervention. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004834	Nicht E1
(746)	JPRN-UMIN000004881	DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4) inhibitor Sitagliptin Phosphate Hydrate study to the inhibition of extension atherosclerosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004881	Nicht E5
(747)	JPRN-UMIN000004916	Jikei SiTagliptin vs Alpha-glucosidase inhibitor treatment Research by CGM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004916	Nicht E2
(748)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004955	Nicht E7
(749)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004970	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(750)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004985	Nicht E4
(751)	JPRN-UMIN000005013	Okayama prospective oBservational study for the Effect by Sitagliptin on obesE type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005013	Nicht E5
(752)	JPRN-UMIN000005076	Sitagliptin Use and its Continuous Glycemic Control Effcets in Japanese patients with type 2 diabetes in Saitama. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005076	Nicht E5
(753)	JPRN-UMIN000005178	Efficacy of Sitagliptin added to sulfonylurea in subjects with poorly controlled type 2 diabetes (STRICT-1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005178	Nicht E4
(754)	JPRN-UMIN000005253	Effect of Metformin on the esRAGE levels in type 2 diabetic patients: the Metformin Sitagliptin Randomized Trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005253	Nicht E6
(755)	JPRN-UMIN000005283	Effect of DPP-4 inhibitor on insulin secretion and insulin sensitivity. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005283	Nicht E5
(756)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005291	Nicht E5
(757)	JPRN-UMIN000005337	The effect on the renal functions and blood pressure of DPP-4 Inhibitor for the type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005337	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(758)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005376	Nicht E2
(759)	JPRN-UMIN000005415	Japan Prospective Long Term Clinical Trial in Type 2 Diabetes Patients with Sulfonyl Urea and Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005415	Nicht E5
(760)	JPRN-UMIN000005460	Efficacy of Sitagliptin on glycaemic control in drug naïve patients with type 2 diabetes (STRICT-2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005460	Nicht E6
(761)	JPRN-UMIN000005471	Comparison of efficacy between DPP-4 inhibitor up-titration vs addition of acarbose in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005471	Nicht E6
(762)	JPRN-UMIN000005498	Sitagliptin Add-on to Sulfonylurea Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005498	Nicht E5
(763)	JPRN-UMIN000005499	Sitagliptin BOT study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005499	Nicht E5
(764)	JPRN-UMIN000005517	JIKEI mitigulinide vs sitagliptin study on glycemic variance using continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005517	Nicht E2
(765)	JPRN-UMIN000005627	Effects of sitagliptin and vildagliptin on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes -prospective open-label controlled study-. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005627	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(766)	JPRN-UMIN000005663	Multicenter observational study of the efficancy of sitagliptin in patients at high risk of cardiovascular disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005663	Nicht E5
(767)	JPRN-UMIN000005666	Effect of sitagliptin on ectopic fat accumulation and glucose metabolism. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005666	Nicht E6
(768)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005681	Nicht E2
(769)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005682	Nicht E2
(770)	JPRN-UMIN000005769	Usefulness of sitagliptin for type 2 diabetes pacients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005769	Nicht E5
(771)	JPRN-UMIN000005994	Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a multicentre observational study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005994	Nicht E5
(772)	JPRN-UMIN000006004	The investigation of the predictable markers of Sitagliptin effect on glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006004	Nicht E5
(773)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006098	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(774)	JPRN-UMIN000006213	Effect of sitagliptin on the rate of gastric emptying. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006213	Nicht E1
(775)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006217	Nicht E6
(776)	JPRN-UMIN000006278	Comparison of effectiveness of sitagliptin and nateglinide in type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006278	Nicht E6
(777)	JPRN-UMIN000006401	Effect of sitagliptin on insulin secretion and glucose metabolism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006401	Nicht E5
(778)	JPRN-UMIN000006432	Early treatment of glucose toxicity with sitagliptin prevent progression of arteriosclerosis in cardiovascular disease patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006432	Nicht E1
(779)	JPRN-UMIN000006511	Effects of sitagliptin and sulfonylurea on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes fairly or poorly controlled with oral agents including sulfonylurea : a prospective randomized, multicenter, open-label trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006511	Nicht E4
(780)	JPRN-UMIN000006577	JIKEI Comparing of Alogliptin and Sitagliptin Trial with continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006577	Nicht E2
(781)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006630	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(782)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006799	Nicht E6
(783)	JPRN-UMIN000006836	Role of Diabetes in heart failure with preserved left ventricular function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006836	Nicht E7
(784)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006959	Nicht E6
(785)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007009	Nicht E2
(786)	JPRN-UMIN000007051	Switch to oral hypoglycemic agent therapy from insulin injection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007051	Nicht E2
(787)	JPRN-UMIN000007056	Multicenter,randomized,crossover clinical trial comparing the effects of Alogliptin and Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007056	Nicht E2
(788)	JPRN-UMIN000007075	Efficacy of the combined therapy of sitagliptin and insulin in japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007075	Nicht E5
(789)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007078	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(790)	JPRN-UMIN000007106	Trial of Atheroma Regression Evaluated with Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound by administering Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007106	Nicht E7
(791)	JPRN-UMIN000007340	Sitagliptin Acute Coronary Syndrome Randomised Investigation Registry. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007340	Nicht E6
(792)	JPRN-UMIN000007396	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007396	Nicht E4
(793)	JPRN-UMIN000007472	Comparison of Sitagliptin vs Conventional therapy On Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007472	Nicht E7
(794)	JPRN-UMIN000007477	Study on usefulness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007477	Nicht E5
(795)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007487	Nicht E6
(796)	JPRN-UMIN000007687	Jikei-Vildagliptin and sitagliptin with CGM TO Real blood glucose control In type 2 diAbetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007687	Nicht E2
(797)	JPRN-UMIN000007706	Research study of sitagliptin and miglitol on type 2 diabetes patients during insulin administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007706	Nicht E2
(798)	JPRN-UMIN000007900	Effect of Sitagliptin on Plaques and Cardiac Function following ACS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007900	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(799)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926	Nicht E1
(800)	JPRN-UMIN000008155	Effect of DPP-4 inhibitor or Metformin on insulin therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008155	Nicht E4
(801)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008274	Nicht E1
(802)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008344	Nicht E1
(803)	JPRN-UMIN000008474	Effect of repaglinide or sitagliptin upon glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008474	Nicht E2
(804)	JPRN-UMIN000008692	Study of the combination use effect of DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008692	Nicht E2
(805)	JPRN-UMIN000008804	Influence of soluble CD26 to the improvement of blood glucose by Dipeptidyl peptidase-4 inhibitory drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008804	Nicht E5
(806)	JPRN-UMIN000008806	The effects of a DPP4 inhibitor on endothelial function in diabetic patients with coronary artery disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008806	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(807)	JPRN-UMIN000008815	The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008815	Nicht E4
(808)	JPRN-UMIN000008884	A Step therapy by a premixed insulin therapies in poor control with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008884	Nicht E7
(809)	JPRN-UMIN000009332	Impact of Sitagliptin on Diabetes Mellitus in Japanese elderly patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009332	Nicht E5
(810)	JPRN-UMIN000009502	Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009502	Nicht E2
(811)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009525	Nicht E2
(812)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009544	Nicht E1
(813)	JPRN-UMIN000009908	In combination therapy with insulin and DPP-4 inhibitor sitagliptin Study of efficacy and safety. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009908	Nicht E5
(814)	JPRN-UMIN000009948	Effect of sitagliptin on vascular endothelial function in Type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009948	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(815)	JPRN-UMIN000009950	Effect of Sitagliptin And Miglitol on Insulin Therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009950	Nicht E2
(816)	JPRN-UMIN000009981	The effect of single administration of alpha-glucosidase inhibitors or sitagliptin on glucose metabolism and gut-derived hormones. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009981	Nicht E1
(817)	JPRN-UMIN000009988	Effects of repaglinide and sitagliptin on daily glucose swing and endothelial function: an open-label parallel-group randomized trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009988	Nicht E2
(818)	JPRN-UMIN000010051	Combined efficacy of DPP-4 inhibitor in type 2 diabetic patients in the medical treatment of Sulfonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010051	Nicht E2
(819)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010157	Nicht E5
(820)	JPRN-UMIN000010199	Comparison of vildagliptin versus sitagliptin in combination with insulin using continuous glucose monitoring -prospective, randomized, open-label study -. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010199	Nicht E2
(821)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010211	Nicht E1
(822)	JPRN-UMIN000010376	Sitagliptin Trial For Safety And Efficacy In Elderly Patients With Moderately Controlled Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010376	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(823)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010397	Nicht E5
(824)	JPRN-UMIN000010645	Active GLP-1 as prediction Factor of Effect of Sitagliptin on patients with Type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010645	Nicht E5
(825)	JPRN-UMIN000010871	The effects of sitagliptin on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010871	Nicht E6
(826)	JPRN-UMIN000010998	Comparison between the clinical efficacy of linagliptin and sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010998	Nicht E2
(827)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011101	Nicht E5
(828)	JPRN-UMIN000011117	The effect of sitagliptin or alogliptin on blood glucose levels and vascular endothelial function in type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011117	Nicht E6
(829)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011189	Nicht E2
(830)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011243	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(831)	JPRN-UMIN000011263	Impact of Sitagliptin on the Progression of Coronary Atherosclerosis in Diabetes Patients with Angina Pectoris. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011263	Nicht E7
(832)	JPRN-UMIN000011346	Insulin combined with the DPP-4 inhibitor sitagliptin for diabetes: evaluation study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011346	Nicht E5
(833)	JPRN-UMIN000011420	Add-on or switch to repaglinide for type 2 diabetes with sitagliptin: Randomized controlled open-labelled trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011420	Nicht E2
(834)	JPRN-UMIN000011788	The efficacy of DPP-4 inhibitors and alpha glucosidase inhibitors for type 2diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011788	Nicht E5
(835)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011864	Nicht E2
(836)	JPRN-UMIN000011894	Sitagliptin Utilization in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease for Improving Cardiovascular Outcomes (SUPERIOR study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011894	Nicht E7
(837)	JPRN-UMIN000012068	DIrect Effect of DPP-4 inhibitor on HbA1c levels and Renal Dysfunction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012068	Nicht E6
(838)	JPRN-UMIN000012110	Clinical Characteristics of Japanese Type 2 Diabetic Patients Responsive to Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012110	Nicht E5
(839)	JPRN-UMIN000012137	Comparison study between sitagliptin and vildagliptin on the glucose fluctuation and endothelial function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012137	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(840)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012174	Nicht E5
(841)	JPRN-UMIN000012209	Assessment of medical treatment of diabetes on comorbid diastolic let-ventricular dysfunction observed by cardiac MRI in diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012209	Nicht E6
(842)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012513	Nicht E2
(843)	JPRN-UMIN000012642	Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012642	Nicht E5
(844)	JPRN-UMIN000012735	Effects of sitagliptin on daily glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetic outpatients inadequately controlled with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012735	Nicht E5
(845)	JPRN-UMIN000012914	Investigation of incretin's effect using clamp method. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012914	Nicht E5
(846)	JPRN-UMIN000013023	Effects of monounsaturated fatty acid and sitagliptin on insulin secretion and endothelial function (EMSIE study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013023	Nicht E2
(847)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013212	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(848)	JPRN-UMIN000013218	Effects of Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism (GLORIA). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013218	Nicht E5
(849)	JPRN-UMIN000013244	Effects of miglitol on glucose metabolism and gut-derived hormones in type 2 diabetes who lose response to sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013244	Nicht E5
(850)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013356	Nicht E4
(851)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013509	Nicht E5
(852)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013827	Nicht E6
(853)	JPRN-UMIN000014014	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation Extension Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014014	Nicht E5
(854)	JPRN-UMIN000014139	Comparison of efficacy and safety of sitagliptin or ipragliflozin in type 2 diabetic patients with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014139	Nicht E2
(855)	JPRN-UMIN000014467	Research of second line anti-diabetes drug for patients with Type-2 diabetes who received Sitagliptin as first line. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014467	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(856)	JPRN-UMIN000014738	A randomized and comparative study of ipragliflozin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014738	Nicht E2
(857)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	Nicht E2
(858)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Nicht E5
(859)	JPRN-UMIN000015873	Comparison of SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors for diabetic macular edema. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015873	Nicht E2
(860)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016072	Nicht E2
(861)	JPRN-UMIN000016645	Prospective Observational study of Sitagliptin in Subjects with type 2 Diabetes and Chronic Renal Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016645	Nicht E5
(862)	JPRN-UMIN000017180	The effects of Teneligliptin on endothelial function in type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017180	Nicht E1
(863)	JPRN-UMIN000017566	Comparison of sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017566	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(864)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017861	Nicht E6
(865)	JPRN-UMIN000018364	Randomized comparative study of ipragliflozin combination therapy and sitagliptin combination therapy in patients with type 2 diabetes administrating metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018364	Nicht E2
(866)	JPRN-UMIN000018740	Effects of exenatide extended-release in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018740	Nicht E2
(867)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019033	Nicht E5
(868)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019154	Nicht E5
(869)	JPRN-UMIN000019867	Efficacy of Sitagliptine on Bone and Mineral Metabolism:S-BMM study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019867	Nicht E6
(870)	JPRN-UMIN000020968	The clinical study to explore the effects of DPP-4 inhibitors on responses of lipid. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020968	Nicht E6
(871)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020984	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(872)	JPRN-UMIN000021658	Investigation on efficacy and safety of order of SGLT-2 inhibitor and DPP-4 inhibitor administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021658	Nicht E6
(873)	JPRN-UMIN000022885	Comparison of efficacy of Teneligliptin and Sitagliptin for glucose fluctuation in Type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022885	Nicht E6
(874)	JPRN-UMIN000023243	Comparison of the efficacy of sitagliptin 25mg and teneligliptin 20mg in patient with type2 diabetes and chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023243	Nicht E6
(875)	JPRN-UMIN000023245	Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of sitagliptin in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023245	Nicht E2
(876)	JPRN-UMIN000024248	Impact of Empagliflozin on Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024248	Nicht E2
(877)	JPRN-UMIN000024427	Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427	Nicht E6
(878)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024511	Nicht E2
(879)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025036	Nicht E2
(880)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026340	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(881)	JPRN-UMIN000026442	Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442	Nicht E5
(882)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026766	Nicht E5
(883)	JPRN-UMIN000026791	A prospective Randomized study comparing the effects of Empagliflozin versus Sitagliptin on Intra hepatic lipid content and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes patients / Resistance study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026791	Nicht E2
(884)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028014	Nicht E6
(885)	JPRN-UMIN000028438	Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438	Nicht E2
(886)	JPRN-UMIN000028664	Study of Effects of Sitagliptin on Diabetic Atherosclerosis by Gray-Scale Median (GSM) - SPIKE Sub Study -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028664	Nicht E7
(887)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029194	Nicht E2
(888)	JPRN-UMIN000029551	Expectation of cutting down of medical bills by administering half-dose sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029551	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(889)	JPRN-UMIN000029640	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (sub study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029640	Nicht E2
(890)	JPRN-UMIN000032705	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of dapagliflozin and sitagliptin on glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032705	Nicht E6
(891)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086502	Nicht E6
(892)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086515	Nicht E6
(893)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087516	#N/A
(894)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094757	Nicht E6
(895)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094770	Nicht E2
(896)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00095056	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(897)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00103857	Nicht E2
(898)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00106704	Nicht E6
(899)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127192	Nicht E6
(900)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289848	Nicht E6
(901)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00305604	Nicht E6
(902)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337610	Nicht E6
(903)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00350779	Nicht E6
(904)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363519	Nicht E6
(905)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363844	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(906)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363948	Nicht E4
(907)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00364377	Nicht E1
(908)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371007	Nicht E6
(909)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372060	Nicht E6
(910)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00395343	Nicht E6
(911)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397631	Nicht E6
(912)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411411	Nicht E6
(913)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411554	Nicht E4
(914)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00418366	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(915)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420511	Nicht E6
(916)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00425490	Nicht E7
(917)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449930	Nicht E6
(918)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451113	Nicht E5
(919)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466518	Nicht E5
(920)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00477581	Nicht E2
(921)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481663	Nicht E7
(922)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482079	Nicht E6
(923)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482729	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(924)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00484419	Nicht E6
(925)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501657	Nicht E1
(926)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509236	Nicht E6
(927)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509262	Nicht E6
(928)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511108	Nicht E6
(929)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532935	Nicht E4
(930)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541229	Nicht E4
(931)	NCT00541450	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK0431A in Comparison to a Commonly Used Medication in Patients With Type 2 Diabetes (0431-068)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541450	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(932)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541775	Nicht E6
(933)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545584	Nicht E6
(934)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551590	Nicht E2
(935)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616811	Nicht E2
(936)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627744	Nicht E6
(937)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631488	Nicht E6
(938)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637273	Nicht E6
(939)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642278	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(940)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642798	Nicht E1
(941)	NCT00650143	Sitagliptin Plus Granulocyte-colony Stimulating Factor in Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650143	Nicht E6
(942)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659711	Nicht E6
(943)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660075	Nicht E6
(944)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673894	Nicht E5
(945)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00676338	Nicht E1
(946)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683735	Nicht E6
(947)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684528	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(948)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686634	Nicht E5
(949)	NCT00696826	A Study of MK0431 in Patients WIth Hepatic Insufficiency (0431-017)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696826	Nicht E1
(950)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696982	Nicht E6
(951)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699322	Nicht E6
(952)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090	Nicht E4
(953)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704132	Nicht E6
(954)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721552	Nicht E1
(955)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00722371	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(956)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729326	Nicht E6
(957)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730275	Nicht E1
(958)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732121	Nicht E6
(959)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474	Nicht E4
(960)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740363	Nicht E6
(961)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747383	Nicht E7
(962)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758069	Nicht E6
(963)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760344	Nicht E6
(964)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00766441	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(965)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768651	Nicht E1
(966)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770081	Nicht E6
(967)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775684	Nicht E6
(968)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790348	Nicht E5
(969)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795275	Nicht E1
(970)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806520	Nicht E5
(971)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813228	Nicht E1
(972)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813995	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(973)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820573	Nicht E6
(974)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830076	Nicht E6
(975)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832390	Nicht E6
(976)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832624	Nicht E5
(977)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833027	Nicht E5
(978)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837577	Nicht E6
(979)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837759	Nicht E1
(980)	NCT00838903	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(981)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	Nicht E1
(982)	NCT00847080	Treatment With Sitagliptin for Reactive Hypoglycemia Secondary to Dysinsulinism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847080	Nicht E1
(983)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00854035	Nicht E6
(984)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	#N/A
(985)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860288	Nicht E7
(986)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870194	Nicht E2
(987)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871507	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(988)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875394	Nicht E6
(989)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885352	Nicht E6
(990)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885638	Nicht E1
(991)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888238	Nicht E1
(992)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901979	Nicht E6
(993)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00929201	Nicht E6
(994)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936663	Nicht E6
(995)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939939	Nicht E2
(996)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00944450	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(997)	NCT00947011	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947011	Nicht E1
(998)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957060	Nicht E6
(999)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958269	Nicht E6
(1000)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960453	Nicht E1
(1001)	NCT00961480	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-095). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961480	Nicht E6
(1002)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961857	Nicht E6
(1003)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964184	Nicht E2
(1004)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00967798	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1005)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00968006	Nicht E5
(1006)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00969566	Nicht E6
(1007)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971659	Nicht E4
(1008)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975052	Nicht E1
(1009)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976261	Nicht E6
(1010)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976937	Nicht E2
(1011)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978796	Nicht E1
(1012)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	Nicht E2
(1013)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993187	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1014)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998686	Nicht E2
(1015)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006018	Nicht E1
(1016)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028391	Nicht E2
(1017)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034111	Nicht E5
(1018)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01035879	Nicht E6
(1019)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038648	Nicht E2
(1020)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01046110	Nicht E2
(1021)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054118	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1022)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E6
(1023)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01062048	Nicht E5
(1024)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065766	Nicht E5
(1025)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01073826	Nicht E7
(1026)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076075	Nicht E6
(1027)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076088	Nicht E6
(1028)	NCT01089790	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01089790	Nicht E2
(1029)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01092663	Nicht E2
(1030)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093651	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1031)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093794	Nicht E2
(1032)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095991	Nicht E2
(1033)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096277	Nicht E7
(1034)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098539	Nicht E2
(1035)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01099618	Nicht E1
(1036)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100125	Nicht E2
(1037)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106677	Nicht E6
(1038)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106690	Nicht E6
(1039)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119846	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1040)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128621	Nicht E6
(1041)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131182	Nicht E6
(1042)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137812	Nicht E2
(1043)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140438	Nicht E1
(1044)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155284	Nicht E1
(1045)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on ß Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159847	Nicht E1
(1046)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169090	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1047)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177384	Nicht E4
(1048)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183104	Nicht E1
(1049)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01186562	Nicht E1
(1050)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189890	Nicht E2
(1051)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193296	Nicht E6
(1052)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195090	Nicht E4
(1053)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227460	Nicht E1
(1054)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235819	Nicht E1
(1055)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257464	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1056)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260246	Nicht E6
(1057)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269996	Nicht E6
(1058)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272583	Nicht E1
(1059)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01278485	Nicht E5
(1060)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285076	Nicht E5
(1061)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296412	Nicht E6
(1062)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316835	Nicht E5
(1063)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332370	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1064)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334229	Nicht E4
(1065)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336322	Nicht E1
(1066)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336738	Nicht E6
(1067)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01337440	Nicht E6
(1068)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338870	Nicht E6
(1069)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340768	Nicht E6
(1070)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341717	Nicht E6
(1071)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341795	Nicht E5
(1072)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342939	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1073)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354990	Nicht E5
(1074)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357135	Nicht E5
(1075)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357148	Nicht E5
(1076)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374568	Nicht E6
(1077)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376323	Nicht E6
(1078)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378117	Nicht E6
(1079)	NCT01405911	Dose Response Finding Study of MK-0431/ONO-5435 in Japanese Subjects With Impaired Glucose Tolerance (MK-0431-105). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405911	Nicht E1
(1080)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888	Nicht E2
(1081)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409213	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1082)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413542	Nicht E1
(1083)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414920	Nicht E6
(1084)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01422590	Nicht E2
(1085)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441232	Nicht E6
(1086)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449747	Nicht E2
(1087)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455870	Nicht E2
(1088)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455909	Nicht E2
(1089)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462266	Nicht E6
(1090)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term ß-cell Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471808	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1091)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01475461	Nicht E6
(1092)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485614	Nicht E1
(1093)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488279	Nicht E1
(1094)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose,Metformin,Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490918	Nicht E6
(1095)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512797	Nicht E2
(1096)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517321	Nicht E6
(1097)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519674	Nicht E2
(1098)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529541	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1099)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530178	Nicht E1
(1100)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545024	Nicht E5
(1101)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545388	Nicht E4
(1102)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549964	Nicht E4
(1103)	NCT01552694	Effectiveness of Sitagliptin for HIV Insulin Resistance and Inflammation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552694	Nicht E1
(1104)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557504	Nicht E1
(1105)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Nicht E6
(1106)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588587	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1107)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590771	Nicht E6
(1108)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590797	Nicht E6
(1109)	NCT01600703	Sitagliptin Regulation of Intestinal and Hepatic Lipoprotein Particle and Hepatic Glucose Production in Humans. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01600703	Nicht E1
(1110)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602003	Nicht E4
(1111)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619332	Nicht E6
(1112)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624116	Nicht E6
(1113)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642108	Nicht E5
(1114)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652729	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1115)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using „Biphase-Hyperglycemic Clamp“. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Nicht E1
(1116)	NCT01678820	A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678820	Nicht E6
(1117)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686932	Nicht E6
(1118)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702298	Nicht E5
(1119)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703221	Nicht E2
(1120)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Nicht E2
(1121)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709305	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1122)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717911	Nicht E7
(1123)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718093	Nicht E1
(1124)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741103	Nicht E1
(1125)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751321	Nicht E6
(1126)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760447	Nicht E1
(1127)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01785043	Nicht E6
(1128)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794143	Nicht E7
(1129)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824264	Nicht E2
(1130)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829464	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1131)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01834274	Nicht E2
(1132)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841697	Nicht E2
(1133)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01845831	Nicht E4
(1134)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847144	Nicht E6
(1135)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855087	Nicht E5
(1136)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859793	Nicht E6
(1137)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863147	Nicht E6
(1138)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890629	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1139)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01895569	Nicht E5
(1140)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907854	Nicht E2
(1141)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928199	Nicht E2
(1142)	NCT01930188	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	Nicht E4
(1143)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933672	Nicht E2
(1144)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936025	Nicht E2
(1145)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951339	Nicht E6
(1146)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969357	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1147)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970462	Nicht E6
(1148)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606	Nicht E2
(1149)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E2
(1150)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008682	Nicht E4
(1151)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015910	Nicht E6
(1152)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025907	Nicht E2
(1153)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E6
(1154)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043054	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1155)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048904	Nicht E6
(1156)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077946	Nicht E5
(1157)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Nicht E6
(1158)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E6
(1159)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02111096	Nicht E6
(1160)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02127047	Nicht E1
(1161)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130687	Nicht E6
(1162)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173457	Nicht E2
(1163)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192853	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1164)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200991	Nicht E2
(1165)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202161	Nicht E6
(1166)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E6
(1167)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250794	Nicht E4
(1168)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	Nicht E2
(1169)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256189	Nicht E6
(1170)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263677	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1171)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Nicht E4
(1172)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301806	Nicht E6
(1173)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312063	Nicht E2
(1174)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315287	Nicht E2
(1175)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318693	Nicht E4
(1176)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324010	Nicht E6
(1177)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328040	Nicht E1
(1178)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoproteiN Cholesterol in Diabetes Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330406	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1179)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	Nicht E2
(1180)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373865	Nicht E4
(1181)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377388	Nicht E6
(1182)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on ß-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386943	Nicht E1
(1183)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405260	Nicht E6
(1184)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443922	Nicht E6
(1185)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444364	Nicht E4
(1186)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452632	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1187)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480465	Nicht E2
(1188)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512523	Nicht E4
(1189)	NCT02513771	Sitagliptin for Reducing Inflammation and Immune Activation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513771	Nicht E1
(1190)	NCT02527993	Treatment of Hypoglycemia Following Gastric Bypass Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527993	Nicht E1
(1191)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536248	Nicht E6
(1192)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556918	Nicht E7
(1193)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564211	Nicht E2
(1194)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02567994	Nicht E6
(1195)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577003	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1196)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577016	Nicht E6
(1197)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607410	Nicht E6
(1198)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607865	Nicht E2
(1199)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623998	Nicht E4
(1200)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628392	Nicht E2
(1201)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639637	Nicht E2
(1202)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647320	Nicht E6
(1203)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655757	Nicht E6
(1204)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685345	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1205)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689362	Nicht E6
(1206)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-845). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738879	Nicht E6
(1207)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02749032	Nicht E6
(1208)	NCT02791490	A Study of the Safety and Efficacy of Sitagliptin Addition During Metformin Up-titration (MK-0431-848). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791490	Nicht E6
(1209)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02802644	Nicht E6
(1210)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824874	Nicht E1
(1211)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827890	Nicht E1
(1212)	NCT02849080	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849080	Nicht E2
(1213)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879409	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1214)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882477	Nicht E1
(1215)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900417	Nicht E2
(1216)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917031	Nicht E6
(1217)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920918	Nicht E6
(1218)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949193	Nicht E2
(1219)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956044	Nicht E6
(1220)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061214	Nicht E2
(1221)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076112	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1222)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078049	Nicht E2
(1223)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108521	Nicht E6
(1224)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115099	Nicht E2
(1225)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115112	Nicht E2
(1226)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122041	Nicht E1
(1227)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125694	Nicht E4
(1228)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208465	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1229)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267576	Nicht E2
(1230)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359590	Nicht E6
(1231)	PER-007-13	MISSION. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-007-13	Nicht E6
(1232)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-015-11	Nicht E6
(1233)	PER-018-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-05	Nicht E7
(1234)	PER-018-15	STUDY OF MANAGEMENT OF PASIREOTIDE-INDUCED HYPERGLYCEMIA IN ADULT PATIENTS WITH CUSHING´S DISEASE OR ACROMEGALY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-15	Nicht E1
(1235)	PER-021-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-021-05	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1236)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-12	Nicht E6
(1237)	PER-035-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-08	Nicht E7
(1238)	PER-036-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-08	Nicht E7
(1239)	PER-038-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-08	Nicht E7
(1240)	PER-039-09	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-09	Nicht E7
(1241)	PER-047-10	NOT AVAILABLE. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-047-10	Nicht E2
(1242)	PER-048-13	OMNEON-026. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-048-13	Nicht E6
(1243)	PER-050-03	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-03	Nicht E7
(1244)	PER-050-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-04	Nicht E7
(1245)	PER-051-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-04	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1246)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15	Nicht E6
(1247)	PER-054-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-04	Nicht E6
(1248)	PER-055-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-055-06	Nicht E7
(1249)	PER-063-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-06	Nicht E7
(1250)	PER-089-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-04	Nicht E7
(1251)	PER-106-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-106-08	Nicht E7
(1252)	PER-107-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-07	Nicht E7
(1253)	PER-107-10	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-10	Nicht E2
(1254)	PER-110-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-110-07	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1255)	PER-117-11	A CLINICAL TRIAL PHASE III, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-117-11	Nicht E1
(1256)	PER-119-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-119-06	Nicht E7
(1257)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/036	Nicht E6
(1258)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/037	Nicht E1
(1259)	SLCTR/2015/022	Sitagliptin compared to glimepiride on vascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2015/022	Nicht E6
PharmNet.Bund			
(1260)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1261)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1262)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1263)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1264)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1265)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1266)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1267)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1268)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1269)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1270)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1271)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1272)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1273)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1274)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1275)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1276)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1277)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1278)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1279)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1280)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1281)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1282)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1283)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1284)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1285)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1286)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1287)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1288)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1289)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1290)	2011-000828-15	A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparisonof a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 toLantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1291)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1292)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1293)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1294)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1295)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1296)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1297)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1298)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1299)	2014-003792-34	RANDOMIZED DOUBLE BLIND PARALLEL DESIGN STUDY COMPARING RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES INSUFFICIENTLY CONTROLLED WITH METFORMIN MONOTHERAPY - Randomisierte, doppelblinde Studie im parallelen Studiendesign zum Risikovergleich nächtlicher Hypoglykämie und kritischer Arrhythmien unter Einnahme von Sitagliptin gegenüber Glimepirid bei ungenügend kontrollierten Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Metformin Monotherapie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(1300)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1301)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-14)
(1302)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1303)	2017-003296-60	Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086502	Nicht E4
(2)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515	Nicht E4
(3)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087516	Nicht E4
(4)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094757	Nicht E4
(5)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094770	Nicht E8
(6)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095056	Nicht E8

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(7)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103857	Nicht E4
(8)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106704	Nicht E4
(9)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127192	Nicht E4
(10)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289848	Nicht E4
(11)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305604	Nicht E4
(12)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337610	Nicht E4
(13)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779	Nicht E4
(14)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363519	Nicht E4
(15)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363844	Nicht E7
(16)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363948	Nicht E7
(17)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364377	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(18)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00371007	Nicht E7
(19)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372060	Nicht E4
(20)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Nicht E4
(21)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397631	Nicht E4
(22)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411411	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411554	Nicht E4
(24)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418366	Nicht E1
(25)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Nicht E4
(26)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425490	Nicht E7
(27)	NCT00426413	Ketosis Prone Diabetes in African-Americans. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426413	Nicht E2
(28)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449930	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(29)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451113	Nicht E7
(30)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466518	Nicht E1
(31)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477581	Nicht E7
(32)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481663	Nicht E7
(33)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482079	Nicht E7
(34)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482729	Nicht E4
(35)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484419	Nicht E4
(36)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501657	Nicht E4
(37)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509236	Nicht E1
(38)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509262	Nicht E8

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(39)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511108	Nicht E4
(40)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532935	Nicht E4
(41)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541229	Nicht E4
(42)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541450	Nicht E4
(43)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541775	Nicht E4
(44)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545584	Nicht E8
(45)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551590	Nicht E7
(46)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616811	Nicht E1
(47)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627744	Nicht E1
(48)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631488	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(49)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637273	Nicht E4
(50)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Nicht E4
(51)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642798	Nicht E1
(52)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659711	Nicht E7
(53)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660075	Nicht E4
(54)	NCT00666458	18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Nicht E4
(55)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673894	Nicht E4
(56)	NCT00676338	Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection Versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676338	Nicht E4
(57)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(58)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684528	Nicht E7
(59)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634	Nicht E4
(60)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696982	Nicht E4
(61)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699322	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701090	Nicht E4
(63)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704132	Nicht E4
(64)	NCT00716092	The Effect of Linagliptin (BI 1356) on 24h-glucose Control and Various Biomarkers in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716092	Nicht E4
(65)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722371	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729326	Nicht E4
(68)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730275	Nicht E1
(69)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732121	Nicht E4
(70)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474	Nicht E4
(71)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740363	Nicht E7
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747383	Nicht E7
(73)	NCT00749190	BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190	Nicht E4
(74)	NCT00751114	Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Nicht E4
(75)	NCT00754988	A Study of Taspoglutide Versus Sitagliptin for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754988	Nicht E7
(76)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758069	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(77)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760344	Nicht E7
(78)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766441	Nicht E7
(79)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770081	Nicht E1
(81)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775684	Nicht E4
(82)	NCT00780715	Response To Oral Agents in Diabetes (ROAD)- Pilot Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780715	Nicht E4
(83)	NCT00789191	Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191	Nicht E4
(84)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790205	Nicht E8
(85)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790348	Nicht E7
(86)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795275	Nicht E7
(87)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806520	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(88)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813995	Nicht E4
(90)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820573	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830076	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832390	Nicht E4
(93)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832624	Nicht E4
(94)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833027	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837577	Nicht E4
(96)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837759	Nicht E1
(97)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842556	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(98)	NCT00851903	Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903	Nicht E4
(99)	NCT00853944	Effect of Sitagliptin on Graft Function Following Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853944	Nicht E1
(100)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854035	Nicht E7
(101)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	Nicht E4
(102)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860288	Nicht E7
(103)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870194	Nicht E4
(104)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871507	Nicht E7
(105)	NCT00875394	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin Added to the Regimen of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (0431-189). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875394	Nicht E4
(106)	NCT00881530	Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(107)	NCT00881543	Effect of Dipeptidyl Peptidase IV After Diets in näive Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881543	Nicht E7
(108)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885352	Nicht E4
(109)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885638	Nicht E1
(110)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888238	Nicht E1
(111)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901979	Nicht E7
(112)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929201	Nicht E4
(113)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936663	Nicht E1
(114)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939939	Nicht E7
(115)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944450	Nicht E1
(116)	NCT00950534	Effectiveness and Safety of Two Approaches to the Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Australian Primary Care. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950534	Nicht E7
(117)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957060	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(118)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958269	Nicht E7
(119)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960453	Nicht E1
(120)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961480	Nicht E1
(121)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961857	Nicht E1
(122)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964184	Nicht E2
(123)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967798	Nicht E1
(124)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968006	Nicht E7
(125)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969566	Nicht E7
(126)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971659	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(127)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975052	Nicht E1
(128)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976261	Nicht E7
(129)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976937	Nicht E4
(130)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978796	Nicht E1
(131)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Nicht E2
(132)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187	Nicht E4
(133)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998686	Nicht E7
(134)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006018	Nicht E1
(135)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028391	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(136)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034111	Nicht E4
(137)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035879	Nicht E7
(138)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038648	Nicht E7
(139)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046110	Nicht E4
(140)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054118	Nicht E7
(141)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E4
(142)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062048	Nicht E7
(143)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065766	Nicht E4
(144)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073826	Nicht E7
(145)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076075	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(146)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076088	Nicht E4
(147)	NCT01077323	A Retrospective Cohort Study of Acute Pancreatitis in Relation to Use of Exenatide and Other Antidiabetic Agents. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077323	Nicht E4
(148)	NCT01081834	The CANTATA-M (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081834	Nicht E4
(149)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089790	Nicht E7
(150)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092663	Nicht E4
(151)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093651	Nicht E1
(152)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093794	Nicht E4
(153)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095991	Nicht E7
(154)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096277	Nicht E7
(155)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098539	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(156)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618	Nicht E4
(157)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100125	Nicht E7
(158)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Nicht E4
(159)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Nicht E4
(160)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119846	Nicht E4
(161)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128621	Nicht E4
(162)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131182	Nicht E4
(163)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Nicht E4
(164)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140438	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(165)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155284	Nicht E1
(166)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159847	Nicht E1
(167)	NCT01162772	Influence of DPP-4 on Inflammatory Parameters in Diabetics: Gender Aspects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162772	Nicht E7
(168)	NCT01169090	A Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169090	Nicht E7
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177384	Nicht E4
(170)	NCT01177813	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813	Nicht E4
(171)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183104	Nicht E4
(172)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186562	Nicht E1
(173)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189890	Nicht E4
(174)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(175)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090	Nicht E4
(176)	NCT01198730	Screen of DM by OGTT in Subjects Receiving CAG or MDCT for CAD. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198730	Nicht E2
(177)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235819	Nicht E1
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Nicht E7
(180)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260246	Nicht E1
(182)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996	Nicht E7
(183)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278485	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(185)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285076	Nicht E2
(186)	NCT01289990	Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289990	Nicht E5
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412	Nicht E4
(188)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316835	Nicht E7
(189)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332370	Nicht E7
(190)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334229	Nicht E4
(191)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336738	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337440	Nicht E7
(194)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338870	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(195)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340768	Nicht E4
(196)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717	Nicht E7
(197)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341795	Nicht E7
(198)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387	Nicht E2
(200)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354990	Nicht E4
(201)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357135	Nicht E8
(202)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357148	Nicht E4
(203)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374568	Nicht E4
(204)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376323	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(205)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378117	Nicht E4
(206)	NCT01398592	Vildagliptin Versus Sitagliptin - Differences in Fasting Plasma Glucose Lowering Efficacy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398592	Nicht E7
(207)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409213	Nicht E4
(209)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413542	Nicht E4
(210)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414920	Nicht E7
(211)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422590	Nicht E7
(212)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441232	Nicht E7
(213)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449747	Nicht E4
(214)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455870	Nicht E7
(215)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455909	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(216)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266	Nicht E4
(217)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β-cell Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808	Nicht E7
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475461	Nicht E4
(220)	NCT01477853	A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614	Nicht E1
(222)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490918	Nicht E7
(224)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512797	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517321	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(226)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529541	Nicht E7
(228)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530178	Nicht E1
(229)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545024	Nicht E7
(230)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545388	Nicht E4
(231)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549964	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582308	Nicht E4
(234)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588587	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590771	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602003	Nicht E7
(238)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619332	Nicht E7
(239)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624116	Nicht E7
(240)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642108	Nicht E7
(241)	NCT01652729	Comparison Study of the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly Suspension to Sitagliptin and Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652729	Nicht E4
(242)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using "Biphase-Hyperglycemic Clamp". ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678820	Nicht E4
(244)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686932	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702298	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703221	Nicht E4
(247)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703637	Nicht E7
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709305	Nicht E8
(249)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911	Nicht E7
(250)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(251)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741103	Nicht E1
(252)	NCT01744236	SAFEGUARD: Pleiotropic Effects of Incretin Based Therapies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744236	Nicht E7
(253)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751321	Nicht E7
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447	Nicht E1
(255)	NCT01767389	Glucagon-like Peptide (GLP) Utilization and Safety. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767389	Nicht E7
(256)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785043	Nicht E7
(257)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794143	Nicht E7
(258)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824264	Nicht E7
(259)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829464	Nicht E4
(260)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834274	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697	Nicht E4
(262)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831	Nicht E4
(263)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847144	Nicht E7
(264)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855087	Nicht E7
(265)	NCT01856907	Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907	Nicht E1
(266)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859793	Nicht E4
(267)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863147	Nicht E7
(268)	NCT01879228	Effect of Chronic Incretin-based Therapy in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890629	Nicht E7
(270)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895569	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(271)	NCT01901861	Effect of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin on Islet Function After Mixed Meal in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901861	Nicht E7
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907854	Nicht E4
(273)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928199	Nicht E1
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930188	Nicht E7
(275)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933672	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936025	Nicht E7
(277)	NCT01937598	Antidiabetic Effects of Adding a DPP-4 Inhibitor to Pre-Existing Treatment With an Incretin Mimetic in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937598	Nicht E4
(278)	NCT01944618	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618	Nicht E7
(279)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951339	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(280)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969357	Nicht E7
(281)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970462	Nicht E4
(282)	NCT01974544	Prevention and Treatment Of Diabetes Complications With Gastric Surgery or Intensive Medicines. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974544	Nicht E7
(283)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606	Nicht E7
(284)	NCT01991197	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Psoriasis Patients With Diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991197	Nicht E7
(285)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E8
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008682	Nicht E4
(287)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015910	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E2
(290)	NCT02041234	Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234	Nicht E7
(291)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054	Nicht E7
(292)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048904	Nicht E4
(293)	NCT02072096	A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096	Nicht E2
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077946	Nicht E7
(295)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Nicht E7
(296)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E4
(297)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111096	Nicht E4
(298)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127047	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(299)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130687	Nicht E7
(300)	NCT02138097	Oral and Non-insulin Injected Hypoglycemic Therapy Utilization Patterns. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138097	Nicht E4
(301)	NCT02147925	Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925	Nicht E1
(302)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173457	Nicht E7
(303)	NCT02188186	Therapeutic Efficacy of Triple Combination in Drug-naïve Korean Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188186	Nicht E7
(304)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192853	Nicht E7
(305)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200991	Nicht E7
(306)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202161	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	Nicht E4
(308)	NCT02244164	Pathophysiological Study of the Increase in Pancreatic Volume in Type 2 Diabetes Treatments.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(309)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250794	Nicht E7
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254291	Nicht E7
(311)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256189	Nicht E7
(312)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263677	Nicht E7
(313)	NCT02280174	Effect of Linagliptin on TRL Metabolism. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280174	Nicht E2
(314)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Nicht E4
(315)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301806	Nicht E7
(316)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312063	Nicht E7
(317)	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(318)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315287	Nicht E7
(319)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318693	Nicht E4
(320)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324010	Nicht E7
(321)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328040	Nicht E1
(322)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoproteiN Cholesterol in Diabetes Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330406	Nicht E7
(323)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	Nicht E7
(324)	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Nicht E7
(325)	NCT02368704	Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368704	Nicht E7
(326)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373865	Nicht E7
(327)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377388	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(328)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Nicht E7
(329)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405260	Nicht E7
(330)	NCT02406443	The INDORSE Study: Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV: Outcomes on Renal Sodium Excretion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406443	Nicht E4
(331)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443922	Nicht E7
(332)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444364	Nicht E7
(333)	NCT02452632	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452632	Nicht E7
(334)	NCT02456428	Incretin-based Drugs and the Risk of Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456428	Nicht E7
(335)	NCT02475499	Incretin-based Drugs and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475499	Nicht E7
(336)	NCT02476760	Incretin-based Drugs and Acute Pancreatitis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476760	Nicht E7
(337)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480465	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(338)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512523	Nicht E7
(339)	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Nicht E7
(340)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	Nicht E7
(341)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536248	Nicht E7
(342)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556918	Nicht E7
(343)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564211	Nicht E5
(344)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567994	Nicht E7
(345)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577003	Nicht E4
(346)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577016	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(347)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607410	Nicht E7
(348)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607865	Nicht E7
(349)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088	Nicht E2
(350)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623998	Nicht E7
(351)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628392	Nicht E7
(352)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639637	Nicht E7
(353)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647320	Nicht E4
(354)	NCT02653209	TriMaster: Study of a DPP4 Inhibitor, SGLT2 Inhibitor and Thiazolidinedione as Third Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653209	Nicht E7
(355)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655757	Nicht E7
(356)	NCT02675335	Accelerated Wound Healing in Diabetic Ulcers by Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675335	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(357)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685345	Nicht E2
(358)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689362	Nicht E7
(359)	NCT02725502	Incretin Axis in Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725502	Nicht E1
(360)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-845). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738879	Nicht E7
(361)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749032	Nicht E7
(362)	NCT02791490	A Study of the Safety and Efficacy of Sitagliptin Addition During Metformin Up-titration (MK-0431-848). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791490	Nicht E7
(363)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802644	Nicht E7
(364)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824874	Nicht E1
(365)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827890	Nicht E7
(366)	NCT02849080	Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849080	Nicht E7
(367)	NCT02871882	Ox Bile- Conjugated Bile Acids Sodium in Type II Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871882	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(368)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879409	Nicht E7
(369)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882477	Nicht E7
(370)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900417	Nicht E7
(371)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917031	Nicht E7
(372)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920918	Nicht E7
(373)	NCT02946632	Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	Nicht E7
(374)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949193	Nicht E7
(375)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956044	Nicht E7
(376)	NCT03014479	Study of the QOL Evaluation of Trelagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014479	Nicht E7
(377)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061214	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(378)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076112	Nicht E7
(379)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078049	Nicht E7
(380)	NCT03101930	Cardiovascular Effects of GLP-1 Receptor Activation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101930	Nicht E1
(381)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108521	Nicht E7
(382)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115099	Nicht E7
(383)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115112	Nicht E7
(384)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122041	Nicht E1
(385)	NCT03125694	Sitagliptin vs. Pioglitazone as add-on Treatments in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on the Full-dose Metformin Plus Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125694	Nicht E7
(386)	NCT03146208	Role of Endothelial Biomarkers in Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146208	Nicht E2
(387)	NCT03180281	Therapies on Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients With High Glucose Toxicity Which Protect Islet β Cell. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180281	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(388)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208465	Nicht E7
(389)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233178	Nicht E7
(390)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267576	Nicht E7
(391)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359590	Nicht E7
(392)	NCT03492580	A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580	Nicht E7
EU-CTR			
(393)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000311-26	Nicht E4
(394)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(395)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000313-19	Nicht E4
(396)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000867-92	Nicht E4
(397)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16	Nicht E4
(398)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002160-22	Nicht E8
(399)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50	Nicht E4
(400)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34	Nicht E4
(401)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001335-22	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(402)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37	Nicht E4
(403)	2006-002488-20	Studio Multicentrico randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di sitagliptin MK 0431 in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002488-20	Nicht E4
(404)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002950-32	Nicht E7
(405)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005051-15	Nicht E4
(406)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005101-64	Nicht E4
(407)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18	Nicht E4
(408)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005931-56	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(409)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000019-27	Nicht E4
(410)	2007-000145-35	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabete.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35	Nicht E4
(411)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33	Nicht E4
(412)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001771-11	Nicht E4
(413)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002218-21	Nicht E4
(414)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003529-26	Nicht E4
(415)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003548-32	Nicht E8

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(416)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003808-35	Nicht E4
(417)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17	Nicht E4
(418)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003963-31	Nicht E7
(419)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004137-42	Nicht E4
(420)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28	Nicht E4
(421)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Nicht E4
(422)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006693-28	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(423)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21	Nicht E4
(424)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007805-58	Nicht E7
(425)	2007-007865-19	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on vario.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007865-19	Nicht E4
(426)	2008-000300-89	The effects of sitagliptin (Januvia) on myocardial performance in patients with coronary artery disease and diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000300-89	Nicht E7
(427)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000516-32	Nicht E4
(428)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000521-19	Nicht E4
(429)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(430)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11	Nicht E7
(431)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40	Nicht E4
(432)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11	Nicht E7
(433)	2008-001854-42	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to sitagliptin and p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001854-42	Nicht E4
(434)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38	Nicht E2
(435)	2008-002607-12	Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002607-12	Nicht E7
(436)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(437)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003803-30	Nicht E1
(438)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004412-12	Nicht E4
(439)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16	Nicht E4
(440)	2008-004790-18	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18	Nicht E7
(441)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metform.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	Nicht E7
(442)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005042-23	Nicht E1
(443)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(444)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20	Nicht E4
(445)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62	Nicht E4
(446)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22	Nicht E4
(447)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41	Nicht E4
(448)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21	Nicht E4
(449)	2008-007945-29	Treatment of LADA .. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29	Nicht E1
(450)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009888-60	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(451)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22	Nicht E7
(452)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34	Nicht E4
(453)	2009-012776-27	The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27	Nicht E4
(454)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	Nicht E4
(455)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Nicht E4
(456)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20	Nicht E4
(457)	2009-016525-34	A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(458)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Nicht E4
(459)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36	Nicht E4
(460)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Nicht E4
(461)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018117-40	Nicht E4
(462)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62	Nicht E4
(463)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11	Nicht E7
(464)	2010-019777-15	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019777-15	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(465)	2010-020015-36	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020015-36	Nicht E4
(466)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Nicht E4
(467)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020234-26	Nicht E4
(468)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42	Nicht E7
(469)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17	Nicht E4
(470)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27	Nicht E4
(471)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(472)	2011-000483-94	HMD114728: A multicenter, two-part, randomized, parallel group, placebo and sitagliptin-controlled study to evaluate the safety and efficacy of GSK256073 administered once or twice daily for 12 wee.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000483-94	Nicht E4
(473)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21	Nicht E4
(474)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000602-22	Nicht E4
(475)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000723-32	Nicht E4
(476)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15	Nicht E2
(477)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(478)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001752-10	Nicht E4
(479)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002528-42	Nicht E1
(480)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23	Nicht E1
(481)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20	Nicht E8
(482)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004002-25	Nicht E4
(483)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96	Nicht E4
(484)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004930-33	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(485)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005980-26	Nicht E1
(486)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15	Nicht E7
(487)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000152-34	Nicht E7
(488)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29	Nicht E4
(489)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19	Nicht E4
(490)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002422-78	Nicht E7
(491)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003256-36	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(492)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23	Nicht E1
(493)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	Nicht E4
(494)	2012-004931-22	Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22	Nicht E4
(495)	2012-005505-51	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibition in Psoriasis patients with diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005505-51	Nicht E7
(496)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005660-98	Nicht E7
(497)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005793-63	Nicht E7
(498)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000059-42	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(499)	2013-000418-39	Early Prevention of Diabetes Complications in people with Hyperglycaemia in Europe. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000418-39	Nicht E1
(500)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19	Nicht E4
(501)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001240-64	Nicht E1
(502)	2013-001473-24	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24	Nicht E4
(503)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35	Nicht E7
(504)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003356-21	Nicht E7
(505)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(506)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E4
(507)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12	Nicht E4
(508)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004819-40	Nicht E4
(509)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22	Nicht E7
(510)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	Nicht E4
(511)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Nicht E4
(512)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002685-70	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(513)	2014-003532-39	The effect of sitagliptin on brown adipose tissue and whole-body metabolism in overweight pre-diabetic men. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003532-39	Nicht E1
(514)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003583-20	Nicht E1
(515)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003792-34	Nicht E7
(516)	2014-004993-40	A Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004993-40	Nicht E1
(517)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	Nicht E7
(518)	2015-001086-50	Treatment of hypoglycemia following gastric bypass surgery. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001086-50	Nicht E1
(519)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(520)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Nicht E7
(521)	2015-002790-38	TriMaster: Randomised Double-Blind Crossover study of a DPP4 inhibitor, SGLT2 inhibitor and thiazolidinedione as third line therapy in patients with type 2 diabetes who have suboptimal glycaemic co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002790-38	Nicht E7
(522)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004224-59	Nicht E7
(523)	2015-004527-32	Pilot randomised controlled trial of SITAgliptin for Depressive Symptoms in type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004527-32	Nicht E7
(524)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	Nicht E7
(525)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004990-34	Nicht E7
(526)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(527)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004480-39	Nicht E7
(528)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000420-95	Nicht E7
ICTRP			
(529)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000433303	Nicht E1
(530)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000602022	Nicht E7
(531)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000582853	Nicht E1
(532)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001131842	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(533)	ChiCTR-IIC-16007833	Research on the effect on concentrations of plasma GLP-1 in type2 diabetic patients by Spleen-Strengthening Decoction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIC-16007833	Nicht E7
(534)	ChiCTR-OPN-17011066	SNPs Study of DPP4 and GLP1R in Chinese and it's Apply in Blood Glucose Regulation With Incretin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17011066	Nicht E7
(535)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002271	Nicht E7
(536)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002676	Nicht E7
(537)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003872	Nicht E7
(538)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004150	Nicht E7
(539)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004464	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(540)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14005224	Nicht E7
(541)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000126	Nicht E2
(542)	CTRI/2009/091/000134	A study to evaluate the effictiveness and safety of Vildagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000134	Nicht E7
(543)	CTRI/2009/091/000140	Sitagliptin vs Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000140	Nicht E7
(544)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000210	Nicht E7
(545)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000412	Nicht E7
(546)	CTRI/2009/091/000563	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000563	Nicht E7
(547)	CTRI/2009/091/000598	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000598	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(548)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000947	Nicht E7
(549)	CTRI/2010/091/000024	Comparison of NN1250 with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes never treated with insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000024	Nicht E7
(550)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000162	Nicht E7
(551)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000364	Nicht E7
(552)	CTRI/2010/091/000390	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000390	Nicht E7
(553)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000500	Nicht E7
(554)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000528	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(555)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001361	Nicht E7
(556)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001494	Nicht E7
(557)	CTRI/2010/091/002809	Efficacy of BI 10773 Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002809	Nicht E7
(558)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002824	Nicht E7
(559)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002977	Nicht E7
(560)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006067	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(561)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001852	Nicht E7
(562)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002409	Nicht E7
(563)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/06/002745	Nicht E2
(564)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002798	Nicht E7
(565)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002854	Nicht E7
(566)	CTRI/2012/08/002926	Effects Of Sitagliptin On T2DM Patients On Treatment With Metformin And Insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002926	Nicht E7
(567)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003041	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(568)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005596	Nicht E7
(569)	CTRI/2016/01/006486	Type II Diabetic STUDY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006486	Nicht E7
(570)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008891	Nicht E7
(571)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010986	Nicht E7
(572)	CTRI/2018/01/011284	A clinical study to understand the combined effects of metformin in combination with sitagliptin & linagliptin, in comparison to metformin alone treatment on lipid profile level management in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011284	Nicht E7
(573)	CTRI/2018/02/011670	This trial is to see Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011670	Nicht E7
(574)	CTRI/2018/03/012413	A study to understand the combined effect of sitagliptin and teneligliptin with metformin in comparison to metformin alone treatment on blood glucose cotrol in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012413	Nicht E7
(575)	CTRI/2018/03/012561	Effect of Oral Hypoglycemics in Combination. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012561	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(576)	CTRI/2018/06/014382	Hydroxychloroquine real world efficacy assessment as add on therapy compare to gliptin in India. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014382	Nicht E7
(577)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009946	Nicht E2
(578)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009950	Nicht E7
(579)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000311-26-HU	Nicht E4
(580)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000312-93-SE	Nicht E4
(581)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000313-19-HU	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(582)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000867-92-HU	Nicht E4
(583)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI	Nicht E4
(584)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002160-22-HU	Nicht E8
(585)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000093-50-SE	Nicht E4
(586)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000407-34-NO	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(587)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001335-22-SE	Nicht E4
(588)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001392-37-AT	Nicht E4
(589)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002488-20-IT	Nicht E4
(590)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002950-32-DK	Nicht E7
(591)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005051-15-HU	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(592)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005101-64-IT	Nicht E4
(593)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005931-56-CZ	Nicht E4
(594)	EUCTR2007-000019-27-LT	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000019-27-LT	Nicht E4
(595)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE	Nicht E4
(596)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000755-33-FR	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(597)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001771-11-IT	Nicht E4
(598)	EUCTR2007-001888-29-DE	Chronic inflammatory activation in fat tissue: an atherogenic factor in severe coronary artery disease. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001888-29-DE	Nicht E1
(599)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002218-21-DE	Nicht E4
(600)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002245-20-DE	Nicht E1
(601)	EUCTR2007-003529-26-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003529-26-DE	Nicht E4
(602)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003548-32-SE	Nicht E8

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(603)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003808-35-GB	Nicht E4
(604)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003937-17-IE	Nicht E4
(605)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003941-34-DE	Nicht E1
(606)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003963-31-SE	Nicht E7
(607)	EUCTR2007-004137-42-AT	A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004137-42-AT	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(608)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006074-28-SE	Nicht E4
(609)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Nicht E4
(610)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006693-28-GB	Nicht E4
(611)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE	Nicht E4
(612)	EUCTR2007-007805-58-DE	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007805-58-DE	Nicht E7
(613)	EUCTR2007-007865-19-DE	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on various biomarkers in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007865-19-DE	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(614)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000516-32-NL	Nicht E4
(615)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000521-19-NL	Nicht E4
(616)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI	Nicht E4
(617)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-HU	Nicht E7
(618)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-PL	Nicht E7
(619)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001050-40-FR	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(620)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001854-42-ES	Nicht E4
(621)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002607-12-GB	Nicht E7
(622)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003640-11-IT	Nicht E4
(623)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003803-30-IT	Nicht E1
(624)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004412-12-SK	Nicht E4
(625)	EUCTR2008-004722-16-HU	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004722-16-HU	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(626)	EUCTR2008-004790-18-GB	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study - ROAD study pilot. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004790-18-GB	Nicht E7
(627)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK	Nicht E7
(628)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005042-23-IT	Nicht E1
(629)	EUCTR2008-006317-25-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006317-25-DE	Nicht E7
(630)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006720-62-ES	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(631)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007334-22-DE	Nicht E4
(632)	EUCTR2008-007660-41-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE	Nicht E4
(633)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI	Nicht E4
(634)	EUCTR2008-007945-29-SE	Treatment of LADA(latent autoimmune diabetes in the adult). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007945-29-SE	Nicht E1
(635)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009888-60-DE	Nicht E4
(636)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012213-22-HU	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(637)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012663-34-CZ	Nicht E7
(638)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012776-27-GB	Nicht E4
(639)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	Nicht E4
(640)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015883-32-LT	Nicht E4
(641)	EUCTR2009-016243-20-BE	Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE	Nicht E4
(642)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(643)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017524-36-HU	Nicht E7
(644)	EUCTR2009-018070-64-FI	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy - The CANTATA-MP Trial. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	Nicht E4
(645)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018117-40-FR	Nicht E4
(646)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018318-62-HU	Nicht E4
(647)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019346-11-IT	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(648)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE	Nicht E4
(649)	EUCTR2010-020015-36-DE	N/A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020015-36-DE	Nicht E4
(650)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020234-26-GB	Nicht E4
(651)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE	Nicht E4
(652)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023759-27-GB	Nicht E4
(653)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023915-33-SK	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(654)	EUCTR2011-000483-94-GB	A study of an experimental new drug to treat diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000483-94-GB	Nicht E4
(655)	EUCTR2011-000518-21-DE	Comparison of fasting plasma glucose in patients treated with vildagliptin or sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000518-21-DE	Nicht E4
(656)	EUCTR2011-000602-22-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-HU	Nicht E4
(657)	EUCTR2011-000602-22-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-SK	Nicht E4
(658)	EUCTR2011-000723-32-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-HU	Nicht E4
(659)	EUCTR2011-000723-32-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-SK	Nicht E4
(660)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000893-68-ES	Nicht E7
(661)	EUCTR2011-002528-42-LV	A Study of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002528-42-LV	Nicht E1
(662)	EUCTR2011-002529-23-LT	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002529-23-LT	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(663)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003600-20-HU	Nicht E8
(664)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004622-96-ES	Nicht E4
(665)	EUCTR2011-006118-15-DE	Comparison of the glycemic profiles of vildagliptin and sitagliptin treatment in type-2 diabetic patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006118-15-DE	Nicht E7
(666)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000152-34-IT	Nicht E7
(667)	EUCTR2012-001868-29-LT	sitagliptin +simvastatin coadministration safety study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001868-29-LT	Nicht E4
(668)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002422-78-GB	Nicht E7
(669)	EUCTR2012-002877-71-NL	cGMP Enhancing Therapeutic Strategy for HFpEF: The cGETS Study An interventional, single blind, multicentre study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002877-71-NL	Nicht E7
(670)	EUCTR2012-003256-36-NL	The cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of the gut-hormone based therapies liraglutide and sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003256-36-NL	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(671)	EUCTR2012-004035-23-CZ	MK-0431A XR in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004035-23-CZ	Nicht E1
(672)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	Nicht E4
(673)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004931-22-ES	Nicht E4
(674)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005483-10-IE	Nicht E1
(675)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005505-51-IE	Nicht E7
(676)	EUCTR2012-005660-98-SE	Effect of a single oral dose DPP-4 inhibitor sitagliptin on islet function after intake of a standardized mixed meal in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005660-98-SE	Nicht E7
(677)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001240-64-DK	Nicht E1
(678)	EUCTR2013-001473-24-GB	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus - IMPERIUM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001473-24-GB	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(679)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001764-35-DE	Nicht E7
(680)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003356-21-DE	Nicht E7
(681)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004275-12-GR	Nicht E4
(682)	EUCTR2013-004333-33-GB	Shockwave treatment for heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004333-33-GB	Nicht E1
(683)	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Nicht E7
(684)	EUCTR2014-001941-25-DK	Pilot Study with Treatment of Short Bowel Syndrome Patients with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor, Sitagliptin (Januvia®). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001941-25-DK	Nicht E1
(685)	EUCTR2014-002685-70-SE	Study of the counter-regulation to hypoglycemia during treatment with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002685-70-SE	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(686)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003532-39-NL	Nicht E1
(687)	EUCTR2014-003583-20-DE	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003583-20-DE	Nicht E1
(688)	EUCTR2014-003792-34-DE	RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003792-34-DE	Nicht E7
(689)	EUCTR2014-005525-13-LT	Sitagliptin vs. Dapagliflozin As Add-on to Metformin in Subjects with Mild Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT	Nicht E7
(690)	EUCTR2015-001086-50-DK	Treatment of blood sugar variations in patients with prior gastric bypass surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001086-50-DK	Nicht E1
(691)	EUCTR2015-001351-71-DE	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	Nicht E7
(692)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(693)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004527-32-GB	Nicht E7
(694)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	Nicht E7
(695)	EUCTR2015-004990-34-EE	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004990-34-EE	Nicht E7
(696)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005593-38-BE	Nicht E7
(697)	EUCTR2016-001120-54-GB	SIMPLANT. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001120-54-GB	Nicht E1
(698)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004480-39-DE	Nicht E7
(699)	IRCT20130610013612N9	The effects of sitaglibtin, glutazone and other glucose lowering drugs on inflammatory and coagulative factors and lipid profile in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130610013612N9	Nicht E7
(700)	IRCT20150616199554N4	Sitagliptin and Pioglitazon effects in the treatment of diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015061619554N4	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(701)	IRCT20151028224768N1	Effect of sitagliptin and glibenclamide on treatment diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015102824768N1	Nicht E7
(702)	IRCT20161126311104N1	Comparison of pioglitazone with sitagliptin effect in diabetes melitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016112631104N1	Nicht E7
(703)	IRCT201704246712N3	Comparison of the Efficacy of Sitagliptin with Pioglitazone on the Control of Diabetic Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201704246712N3	Nicht E7
(704)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12039221	Nicht E7
(705)	ISRCTN14518136	Determination of capillary blood concentrations of the oral antidiabetics metformin and/or sitagliptin in dried blood spots. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14518136	Nicht E7
(706)	ISRCTN26805203	Using two drugs in combination at the start of drug treatment for type 2 diabetes vs using a single drug. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN26805203	Nicht E7
(707)	ISRCTN33414972	Mechanisms of action of hypoglycemic drugs in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN33414972	Nicht E7
(708)	ISRCTN78649100	A study investigating the effects of sitagliptin on heart muscle performance in patients with heart disease and diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78649100	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(709)	ISRCTN91540163	Understanding individual variation in treatment response in type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91540163	Nicht E7
(710)	JPRN-JapicCTI-060292	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Metformin add-on Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060292	Nicht E7
(711)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060293	Nicht E7
(712)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060294	Nicht E7
(713)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111668	Nicht E7
(714)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121767	Nicht E7
(715)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121780	Nicht E7
(716)	JPRN-JapicCTI-121813	Drug-drug interaction study of SMP-508 and sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121813	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(717)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153068	Nicht E7
(718)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163136	Nicht E7
(719)	JPRN-JMA-IIA00036	The effects of sitagliptin on lipid and glucose metabolism. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00036	Nicht E7
(720)	JPRN-JMA-IIA00044	Prospective observation study of Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00044	Nicht E7
(721)	JPRN-UMIN000002978	The evaluation of insulin secretion pattern on Japanese type 2 diabetes under the usage of DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002978	Nicht E7
(722)	JPRN-UMIN000003057	A study on efficacy and safety of a DPP-IV inhibitor in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003057	Nicht E7
(723)	JPRN-UMIN000003170	Effect of miglitol and sitagliptin on incretin levels. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003170	Nicht E7
(724)	JPRN-UMIN000003362	Multi-centered open-label, observational study of Sitagliptin in West Tokyo Area. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003362	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(725)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003479	Nicht E7
(726)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003503	Nicht E7
(727)	JPRN-UMIN000003563	Intervention of Type 2 DM with Sitagliptin or High dose Metformin Trial in Kobe:INSIGHT-KOBE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003563	Nicht E7
(728)	JPRN-UMIN000003584	Switching from sulfonylurea to sitagliptin among type 2 diabetic patients in combination with metformin or pioglitazone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003584	Nicht E7
(729)	JPRN-UMIN000003693	Study for prevention of autoimmune non-insulin-dependent diabetes mellitus with sitagliptin (SPAN-S). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003693	Nicht E7
(730)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003775	Nicht E1
(731)	JPRN-UMIN000003953	A group comparison between gliclazide and glimepiride among type 2 diabetic patients using sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003953	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(732)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003989	Nicht E7
(733)	JPRN-UMIN000004121	Reseach into the effects of sitagliptin on blood sugar control in patients with type2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004121	Nicht E7
(734)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004236	Nicht E7
(735)	JPRN-UMIN000004490	Program of vascular evaluation under glucose control by DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004490	Nicht E7
(736)	JPRN-UMIN000004645	A comparative study of Sitagliptin- Glimepiride combinational therapy and Glimepiride monotherapy on the patients with diabetes mellitus after pancreatic biliary diseases including malignant disorders related subtotal pancreatectomy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004645	Nicht E7
(737)	JPRN-UMIN000004656	Serum PAI-1 levels in type 2 diabetic patients on sitagliptin treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004656	Nicht E7
(738)	JPRN-UMIN000004657	The effect of sitagliptin on serum PAI-1 concentration in type 2 diabetic patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004657	Nicht E7
(739)	JPRN-UMIN000004670	Evaluation of the efficacy in exchanging Mitiglinide for Sitagliptin in good control type2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004670	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(740)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004674	Nicht E7
(741)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004675	Nicht E7
(742)	JPRN-UMIN000004716	Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716	Nicht E7
(743)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004744	Nicht E7
(744)	JPRN-UMIN000004791	The effect of sitagliptin on insulin secretion in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004791	Nicht E7
(745)	JPRN-UMIN000004834	Collaborative study for HyperglycemIc patients by Pitavastatin INtervention. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004834	Nicht E7
(746)	JPRN-UMIN000004881	DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4) inhibitor Sitagliptin Phosphate Hydrate study to the inhibition of extension atherosclerosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004881	Nicht E7
(747)	JPRN-UMIN000004916	Jikei SiTagliptin vs Alpha-glucosidase inhibitor treatment Research by CGM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004916	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(748)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004955	Nicht E7
(749)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004970	Nicht E7
(750)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004985	Nicht E7
(751)	JPRN-UMIN000005013	Okayama prospective oBservational study for the Effect by Sitagliptin on obesE type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005013	Nicht E7
(752)	JPRN-UMIN000005076	Sitagliptin Use and its Continuous Glycemic Control Effcets in Japanese patients with type 2 diabetes in Saitama. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005076	Nicht E7
(753)	JPRN-UMIN000005178	Efficacy of Sitagliptin added to sulfonylurea in subjects with poorly controlled type 2 diabetes (STRICT-1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005178	Nicht E7
(754)	JPRN-UMIN000005253	Effect of Metformin on the esRAGE levels in type 2 diabetic patients: the Metformin Sitagliptin Randomized Trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005253	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(755)	JPRN-UMIN000005283	Effect of DPP-4 inhibitor on insulin secretion and insulin sensitivity. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005283	Nicht E4
(756)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005291	Nicht E7
(757)	JPRN-UMIN000005337	The effect on the renal functions and blood pressure of DPP-4 Inhibitor for the type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005337	Nicht E7
(758)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005376	Nicht E7
(759)	JPRN-UMIN000005415	Japan Prospective Long Term Clinical Trial in Type 2 Diabetes Patients with Sulfonyl Urea and Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005415	Nicht E7
(760)	JPRN-UMIN000005460	Efficacy of Sitagliptin on glycaemic control in drug naïve patients with type 2 diabetes (STRICT-2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005460	Nicht E7
(761)	JPRN-UMIN000005471	Comparison of efficacy between DPP-4 inhibitor up-titration vs addition of acarbose in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005471	Nicht E7
(762)	JPRN-UMIN000005498	Sitagliptin Add-on to Sulfonylurea Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005498	Nicht E7
(763)	JPRN-UMIN000005499	Sitagliptin BOT study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005499	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(764)	JPRN-UMIN000005517	JIKEI mitigulinide vs sitagliptin study on glycemic variance using continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005517	Nicht E7
(765)	JPRN-UMIN000005627	Effects of sitagliptin and vildagliptin on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes -prospective open-label controlled study-. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005627	Nicht E7
(766)	JPRN-UMIN000005663	Multicenter observational study of the efficancy of sitagliptin in patients at high risk of cardiovascular disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005663	Nicht E7
(767)	JPRN-UMIN000005666	Effect of sitagliptin on ectopic fat accumulation and glucose metabolism. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005666	Nicht E7
(768)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005681	Nicht E7
(769)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005682	Nicht E7
(770)	JPRN-UMIN000005769	Usefulness of sitagliptin for type 2 diabetes pacients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005769	Nicht E7
(771)	JPRN-UMIN000005994	Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a multicentre observational study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005994	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(772)	JPRN-UMIN000006004	The investigation of the predictable markers of Sitagliptin effect on glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006004	Nicht E7
(773)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006098	Nicht E7
(774)	JPRN-UMIN000006213	Effect of sitagliptin on the rate of gastric emptying. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006213	Nicht E1
(775)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006217	Nicht E7
(776)	JPRN-UMIN000006278	Comparison of effectiveness of sitagliptin and nateglinide in type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006278	Nicht E7
(777)	JPRN-UMIN000006401	Effect of sitagliptin on insulin secretion and glucose metabolism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006401	Nicht E7
(778)	JPRN-UMIN000006432	Early treatment of glucose toxicity with sitagliptin prevent progression of arteriosclerosis in cardiovascular disease patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006432	Nicht E7
(779)	JPRN-UMIN000006511	Effects of sitagliptin and sulfonylurea on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes fairly or poorly controlled with oral agents including sulfonylurea : a prospective randomized, multicenter, open-label trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006511	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(780)	JPRN-UMIN000006577	JIKEI Comparing of Alogliptin and Sitagliptin Trial with continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006577	Nicht E7
(781)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006630	Nicht E7
(782)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006799	Nicht E7
(783)	JPRN-UMIN000006836	Role of Diabetes in heart failure with preserved left ventricular function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006836	Nicht E7
(784)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006959	Nicht E7
(785)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007009	Nicht E2
(786)	JPRN-UMIN000007051	Switch to oral hypoglycemic agent therapy from insulin injection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007051	Nicht E7
(787)	JPRN-UMIN000007056	Multicenter,randomized,crossover clinical trial comparing the effects of Alogliptin and Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007056	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(788)	JPRN-UMIN000007075	Efficacy of the combined therapy of sitagliptin and insulin in japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007075	Nicht E7
(789)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007078	Nicht E7
(790)	JPRN-UMIN000007106	Trial of Atheroma Regression Evaluated with Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound by administering Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007106	Nicht E7
(791)	JPRN-UMIN000007340	Sitagliptin Acute Coronary Syndrome Randomised Investigation Registry. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007340	Nicht E7
(792)	JPRN-UMIN000007396	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007396	Nicht E7
(793)	JPRN-UMIN000007472	Comparison of Sitagliptin vs Conventional therapy On Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007472	Nicht E7
(794)	JPRN-UMIN000007477	Study on usefulness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007477	Nicht E7
(795)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007487	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(796)	JPRN-UMIN000007687	Jikei-Vildagliptin and sitagliptin with CGM TO Real blood glucose control In type 2 diAbetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007687	Nicht E7
(797)	JPRN-UMIN000007706	Research study of sitagliptin and miglitol on type 2 diabetes patients during insulin administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007706	Nicht E7
(798)	JPRN-UMIN000007900	Effect of Sitagliptin on Plaques and Cardiac Function following ACS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007900	Nicht E7
(799)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926	Nicht E7
(800)	JPRN-UMIN000008155	Effect of DPP-4 inhibitor or Metformin on insulin therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008155	Nicht E7
(801)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008274	Nicht E7
(802)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008344	Nicht E7
(803)	JPRN-UMIN000008474	Effect of repaglinide or sitagliptin upon glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008474	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(804)	JPRN-UMIN000008692	Study of the combination use effect of DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008692	Nicht E7
(805)	JPRN-UMIN000008804	Influence of soluble CD26 to the improvement of blood glucose by Dipeptidyl peptidase-4 inhibitory drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008804	Nicht E7
(806)	JPRN-UMIN000008806	The effects of a DPP4 inhibitor on endothelial function in diabetic patients with coronary artery disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008806	Nicht E7
(807)	JPRN-UMIN000008815	The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008815	Nicht E7
(808)	JPRN-UMIN000008884	A Step therapy by a premixed insulin therapies in poor control with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008884	Nicht E7
(809)	JPRN-UMIN000009332	Impact of Sitagliptin on Diabetes Mellitus in Japanese elderly patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009332	Nicht E7
(810)	JPRN-UMIN000009502	Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009502	Nicht E7
(811)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009525	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(812)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009544	Nicht E7
(813)	JPRN-UMIN000009908	In combination therapy with insulin and DPP-4 inhibitor sitagliptin Study of efficacy and safety. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009908	Nicht E7
(814)	JPRN-UMIN000009948	Effect of sitagliptin on vascular endothelial function in Type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009948	Nicht E7
(815)	JPRN-UMIN000009950	Effect of Sitagliptin And Miglitol on Insulin Therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009950	Nicht E7
(816)	JPRN-UMIN000009981	The effect of single administration of alpha-glucosidase inhibitors or sitagliptin on glucose metabolism and gut-derived hormones. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009981	Nicht E7
(817)	JPRN-UMIN000009988	Effects of repaglinide and sitagliptin on daily glucose swing and endothelial function: an open-label parallel-group randomized trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009988	Nicht E7
(818)	JPRN-UMIN000010051	Combined efficacy of DPP-4 inhibitor in type 2 diabetic patients in the medical treatment of Sulfonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010051	Nicht E7
(819)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010157	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(820)	JPRN-UMIN000010199	Comparison of vildagliptin versus sitagliptin in combination with insulin using continuous glucose monitoring -prospective, randomized, open-label study - . ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010199	Nicht E7
(821)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010211	Nicht E7
(822)	JPRN-UMIN000010376	Sitagliptin Trial For Safety And Efficacy In Elderly Patients With Moderately Controlled Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010376	Nicht E7
(823)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010397	Nicht E7
(824)	JPRN-UMIN000010645	Active GLP-1 as prediction Factor of Effect of Sitagliptin on patients with Type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010645	Nicht E4
(825)	JPRN-UMIN000010871	The effects of sitagliptin on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010871	Nicht E7
(826)	JPRN-UMIN000010998	Comparison between the clinical efficacy of linagliptin and sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010998	Nicht E7
(827)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011101	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(828)	JPRN-UMIN000011117	The effect of sitagliptin or alogliptin on blood glucose levels and vascular endothelial function in type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011117	Nicht E7
(829)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011189	Nicht E7
(830)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011243	Nicht E7
(831)	JPRN-UMIN000011263	Impact of Sitagliptin on the Progression of Coronary Atherosclerosis in Diabetes Patients with Angina Pectoris. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011263	Nicht E7
(832)	JPRN-UMIN000011346	Insulin combined with the DPP-4 inhibitor sitagliptin for diabetes: evaluation study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011346	Nicht E7
(833)	JPRN-UMIN000011420	Add-on or switch to repaglinide for type 2 diabetes with sitagliptin: Randomized controlled open-labelled trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011420	Nicht E7
(834)	JPRN-UMIN000011788	The efficacy of DPP-4 inhibitors and alpha glucosidase inhibitors for type 2diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011788	Nicht E7
(835)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011864	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(836)	JPRN-UMIN000011894	Sitagliptin Utilization in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease for Improving Cardiovascular Outcomes (SUPERIOR study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011894	Nicht E7
(837)	JPRN-UMIN000012068	DIrect Effect of DPP-4 inhibitor on HbA1c levels and Renal Dysfunction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012068	Nicht E7
(838)	JPRN-UMIN000012110	Clinical Characteristics of Japanese Type 2 Diabetic Patients Responsive to Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012110	Nicht E7
(839)	JPRN-UMIN000012137	Comparison study between sitagliptin and vildagliptin on the glucose fluctuation and endothelial function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012137	Nicht E7
(840)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012174	Nicht E7
(841)	JPRN-UMIN000012209	Assessment of medical treatment of diabetes on comorbid diastolic let-ventricular dysfunction observed by cardiac MRI in diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012209	Nicht E7
(842)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012513	Nicht E7
(843)	JPRN-UMIN000012642	Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012642	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(844)	JPRN-UMIN000012735	Effects of sitagliptin on daily glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetic outpatients inadequately controlled with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012735	Nicht E7
(845)	JPRN-UMIN000012914	Investigation of incretin's effect using clamp method. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012914	Nicht E7
(846)	JPRN-UMIN000013023	Effects of monounsaturated fatty acid and sitagliptin on insulin secretion and endothelial function (EMSIE study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013023	Nicht E7
(847)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013212	Nicht E7
(848)	JPRN-UMIN000013218	Effects of Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism (GLORIA). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013218	Nicht E4
(849)	JPRN-UMIN000013244	Effects of miglitol on glucose metabolism and gut-derived hormones in type 2 diabetes who lose response to sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013244	Nicht E2
(850)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013356	Nicht E7
(851)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013509	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(852)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013827	Nicht E4
(853)	JPRN-UMIN000014014	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation Extension Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014014	Nicht E7
(854)	JPRN-UMIN000014139	Comparison of efficacy and safety of sitagliptin or ipragliflozin in type 2 diabetic patients with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014139	Nicht E7
(855)	JPRN-UMIN000014467	Research of second line anti-diabetes drug for patients with Type-2 diabetes who received Sitagliptin as first line. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014467	Nicht E7
(856)	JPRN-UMIN000014738	A randomized and comparative study of ipragliflozin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014738	Nicht E7
(857)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	Nicht E7
(858)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Nicht E7
(859)	JPRN-UMIN000015873	Comparison of SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors for diabetic macular edema. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015873	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(860)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016072	Nicht E7
(861)	JPRN-UMIN000016645	Prospective Observational study of Sitagliptin in Subjects with type 2 Diabetes and Chronic Renal Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016645	Nicht E7
(862)	JPRN-UMIN000017180	The effects of Teneligliptin on endothelial function in type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017180	Nicht E7
(863)	JPRN-UMIN000017566	Comparison of sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017566	Nicht E7
(864)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017861	Nicht E4
(865)	JPRN-UMIN000018364	Randomized comparative study of ipragliflozin combination therapy and sitagliptin combination therapy in patients with type 2 diabetes administrating metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018364	Nicht E7
(866)	JPRN-UMIN000018740	Effects of exenatide extended-release in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018740	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(867)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019033	Nicht E7
(868)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019154	Nicht E7
(869)	JPRN-UMIN000019867	Efficacy of Sitagliptine on Bone and Mineral Metabolism:S-BMM study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019867	Nicht E7
(870)	JPRN-UMIN000020968	The clinical study to explore the effects of DPP-4 inhibitors on responses of lipid. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020968	Nicht E7
(871)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020984	Nicht E7
(872)	JPRN-UMIN000021658	Investigation on efficacy and safety of order of SGLT-2 inhibitor and DPP-4 inhibitor administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021658	Nicht E7
(873)	JPRN-UMIN000022885	Comparison of efficacy of Teneligliptin and Sitagliptin for glucose fluctuation in Type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022885	Nicht E7
(874)	JPRN-UMIN000023243	Comparison of the efficacy of sitagliptin 25mg and teneligliptin 20mg in patient with type2 diabetes and chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023243	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(875)	JPRN-UMIN000023245	Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of sitagliptin in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023245	Nicht E2
(876)	JPRN-UMIN000024248	Impact of Empagliflozin on Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024248	Nicht E7
(877)	JPRN-UMIN000024427	Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427	Nicht E7
(878)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024511	Nicht E7
(879)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025036	Nicht E7
(880)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026340	Nicht E7
(881)	JPRN-UMIN000026442	Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442	Nicht E7
(882)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026766	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(883)	JPRN-UMIN000026791	A prospective Randomized study comparing the effects of Empagliflozin versus Sitagliptin on Intra hepatic lipid content and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes patients / Resistance study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026791	Nicht E7
(884)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028014	Nicht E7
(885)	JPRN-UMIN000028438	Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438	Nicht E7
(886)	JPRN-UMIN000028664	Study of Effects of Sitagliptin on Diabetic Atherosclerosis by Gray-Scale Median (GSM) - SPIKE Sub Study -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028664	Nicht E7
(887)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029194	Nicht E7
(888)	JPRN-UMIN000029551	Expectation of cutting down of medical bills by administering half-dose sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029551	Nicht E7
(889)	JPRN-UMIN000029640	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (sub study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029640	Nicht E7
(890)	JPRN-UMIN000032705	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of dapagliflozin and sitagliptin on glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032705	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(891)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086502	Nicht E4
(892)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086515	Nicht E4
(893)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087516	Nicht E4
(894)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094757	Nicht E4
(895)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094770	Nicht E8
(896)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00095056	Nicht E8
(897)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00103857	Nicht E4
(898)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00106704	Nicht E4
(899)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127192	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(900)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289848	Nicht E4
(901)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00305604	Nicht E4
(902)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337610	Nicht E4
(903)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00350779	Nicht E4
(904)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363519	Nicht E4
(905)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363844	Nicht E7
(906)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363948	Nicht E7
(907)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00364377	Nicht E1
(908)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371007	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(909)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372060	Nicht E4
(910)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00395343	Nicht E4
(911)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397631	Nicht E4
(912)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411411	Nicht E4
(913)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411554	Nicht E4
(914)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00418366	Nicht E1
(915)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420511	Nicht E4
(916)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00425490	Nicht E7
(917)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449930	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(918)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451113	Nicht E7
(919)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466518	Nicht E1
(920)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00477581	Nicht E7
(921)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481663	Nicht E7
(922)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482079	Nicht E7
(923)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482729	Nicht E4
(924)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00484419	Nicht E4
(925)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501657	Nicht E4
(926)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509236	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(927)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509262	Nicht E8
(928)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511108	Nicht E4
(929)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532935	Nicht E4
(930)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541229	Nicht E4
(931)	NCT00541450	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK0431A in Comparison to a Commonly Used Medication in Patients With Type 2 Diabetes (0431-068)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541450	Nicht E4
(932)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541775	Nicht E4
(933)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545584	Nicht E8
(934)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551590	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(935)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616811	Nicht E1
(936)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627744	Nicht E1
(937)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631488	Nicht E4
(938)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637273	Nicht E4
(939)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642278	Nicht E4
(940)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642798	Nicht E1
(941)	NCT00650143	Sitagliptin Plus Granulocyte-colony Stimulating Factor in Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650143	Nicht E1
(942)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659711	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(943)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660075	Nicht E4
(944)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673894	Nicht E4
(945)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00676338	Nicht E4
(946)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683735	Nicht E7
(947)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684528	Nicht E7
(948)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686634	Nicht E4
(949)	NCT00696826	A Study of MK0431 in Patients WIth Hepatic Insufficiency (0431-017)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696826	Nicht E1
(950)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696982	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(951)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699322	Nicht E4
(952)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090	Nicht E4
(953)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704132	Nicht E4
(954)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721552	Nicht E1
(955)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00722371	Nicht E4
(956)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729326	Nicht E4
(957)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730275	Nicht E1
(958)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732121	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(959)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474	Nicht E4
(960)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740363	Nicht E7
(961)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747383	Nicht E7
(962)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758069	Nicht E4
(963)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760344	Nicht E7
(964)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00766441	Nicht E7
(965)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768651	Nicht E1
(966)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770081	Nicht E1
(967)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775684	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(968)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790205	Nicht E8
(969)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790348	Nicht E7
(970)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795275	Nicht E7
(971)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806520	Nicht E7
(972)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813228	Nicht E1
(973)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813995	Nicht E4
(974)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820573	Nicht E4
(975)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830076	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(976)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832390	Nicht E4
(977)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832624	Nicht E4
(978)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833027	Nicht E4
(979)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837577	Nicht E4
(980)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837759	Nicht E1
(981)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	Nicht E1
(982)	NCT00847080	Treatment With Sitagliptin for Reactive Hypoglycemia Secondary to Dysinsulinism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847080	Nicht E1
(983)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00854035	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(984)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	Nicht E4
(985)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860288	Nicht E7
(986)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870194	Nicht E4
(987)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871507	Nicht E7
(988)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875394	Nicht E4
(989)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885352	Nicht E4
(990)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885638	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(991)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888238	Nicht E1
(992)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901979	Nicht E7
(993)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00929201	Nicht E4
(994)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936663	Nicht E1
(995)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939939	Nicht E7
(996)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00944450	Nicht E1
(997)	NCT00947011	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947011	Nicht E1
(998)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957060	Nicht E7
(999)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958269	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1000)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960453	Nicht E1
(1001)	NCT00961480	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-095). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961480	Nicht E1
(1002)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961857	Nicht E1
(1003)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964184	Nicht E2
(1004)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00967798	Nicht E7
(1005)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00968006	Nicht E7
(1006)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00969566	Nicht E7
(1007)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971659	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1008)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975052	Nicht E1
(1009)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976261	Nicht E7
(1010)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976937	Nicht E4
(1011)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978796	Nicht E1
(1012)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	Nicht E2
(1013)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993187	Nicht E4
(1014)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998686	Nicht E7
(1015)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006018	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1016)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028391	Nicht E4
(1017)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034111	Nicht E4
(1018)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01035879	Nicht E7
(1019)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038648	Nicht E7
(1020)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01046110	Nicht E4
(1021)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054118	Nicht E7
(1022)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E4
(1023)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01062048	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1024)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065766	Nicht E4
(1025)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01073826	Nicht E7
(1026)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076075	Nicht E4
(1027)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076088	Nicht E4
(1028)	NCT01089790	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01089790	Nicht E7
(1029)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01092663	Nicht E4
(1030)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093651	Nicht E1
(1031)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093794	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1032)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095991	Nicht E7
(1033)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096277	Nicht E7
(1034)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098539	Nicht E2
(1035)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01099618	Nicht E4
(1036)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100125	Nicht E7
(1037)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106677	Nicht E4
(1038)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106690	Nicht E4
(1039)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119846	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1040)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128621	Nicht E4
(1041)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131182	Nicht E4
(1042)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137812	Nicht E4
(1043)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140438	Nicht E1
(1044)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155284	Nicht E1
(1045)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on ß Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159847	Nicht E1
(1046)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169090	Nicht E7
(1047)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177384	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1048)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183104	Nicht E4
(1049)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01186562	Nicht E1
(1050)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189890	Nicht E4
(1051)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193296	Nicht E7
(1052)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195090	Nicht E4
(1053)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227460	Nicht E1
(1054)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235819	Nicht E1
(1055)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257464	Nicht E1
(1056)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260246	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1057)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269996	Nicht E7
(1058)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272583	Nicht E1
(1059)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01278485	Nicht E2
(1060)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285076	Nicht E2
(1061)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296412	Nicht E4
(1062)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316835	Nicht E7
(1063)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332370	Nicht E7
(1064)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334229	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1065)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336322	Nicht E1
(1066)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336738	Nicht E4
(1067)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01337440	Nicht E7
(1068)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338870	Nicht E4
(1069)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340768	Nicht E4
(1070)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341717	Nicht E7
(1071)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341795	Nicht E7
(1072)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342939	Nicht E1
(1073)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354990	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1074)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357135	Nicht E8
(1075)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357148	Nicht E4
(1076)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374568	Nicht E4
(1077)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376323	Nicht E2
(1078)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378117	Nicht E4
(1079)	NCT01405911	Dose Response Finding Study of MK-0431/ONO-5435 in Japanese Subjects With Impaired Glucose Tolerance (MK-0431-105). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405911	Nicht E7
(1080)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888	Nicht E4
(1081)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409213	Nicht E4
(1082)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413542	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1083)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414920	Nicht E7
(1084)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01422590	Nicht E7
(1085)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441232	Nicht E7
(1086)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449747	Nicht E4
(1087)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455870	Nicht E7
(1088)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455909	Nicht E7
(1089)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462266	Nicht E4
(1090)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term ß-cell Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471808	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1091)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01475461	Nicht E4
(1092)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485614	Nicht E1
(1093)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488279	Nicht E1
(1094)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose,Metformin,Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490918	Nicht E7
(1095)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512797	Nicht E4
(1096)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517321	Nicht E7
(1097)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519674	Nicht E4
(1098)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529541	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1099)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530178	Nicht E1
(1100)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545024	Nicht E7
(1101)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545388	Nicht E4
(1102)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549964	Nicht E4
(1103)	NCT01552694	Effectiveness of Sitagliptin for HIV Insulin Resistance and Inflammation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552694	Nicht E1
(1104)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557504	Nicht E1
(1105)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Nicht E4
(1106)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588587	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1107)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590771	Nicht E4
(1108)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590797	Nicht E4
(1109)	NCT01600703	Sitagliptin Regulation of Intestinal and Hepatic Lipoprotein Particle and Hepatic Glucose Production in Humans. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01600703	Nicht E1
(1110)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602003	Nicht E7
(1111)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619332	Nicht E7
(1112)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624116	Nicht E7
(1113)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642108	Nicht E7
(1114)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652729	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1115)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using "Biphase-Hyperglycemic Clamp". ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Nicht E7
(1116)	NCT01678820	A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678820	Nicht E4
(1117)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686932	Nicht E4
(1118)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702298	Nicht E4
(1119)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703221	Nicht E4
(1120)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Nicht E7
(1121)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709305	Nicht E8

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1122)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717911	Nicht E7
(1123)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718093	Nicht E1
(1124)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741103	Nicht E1
(1125)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751321	Nicht E7
(1126)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760447	Nicht E7
(1127)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01785043	Nicht E7
(1128)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794143	Nicht E7
(1129)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824264	Nicht E7
(1130)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829464	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1131)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01834274	Nicht E4
(1132)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841697	Nicht E4
(1133)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01845831	Nicht E4
(1134)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847144	Nicht E7
(1135)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855087	Nicht E7
(1136)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859793	Nicht E4
(1137)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863147	Nicht E7
(1138)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890629	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1139)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01895569	Nicht E7
(1140)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907854	Nicht E7
(1141)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928199	Nicht E1
(1142)	NCT01930188	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	Nicht E7
(1143)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933672	Nicht E4
(1144)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936025	Nicht E7
(1145)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951339	Nicht E7
(1146)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969357	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1147)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970462	Nicht E7
(1148)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606	Nicht E7
(1149)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E7
(1150)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008682	Nicht E4
(1151)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015910	Nicht E4
(1152)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025907	Nicht E2
(1153)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E2
(1154)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043054	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1155)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048904	Nicht E4
(1156)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077946	Nicht E7
(1157)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Nicht E7
(1158)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E4
(1159)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02111096	Nicht E4
(1160)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02127047	Nicht E1
(1161)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130687	Nicht E7
(1162)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173457	Nicht E7
(1163)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192853	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1164)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200991	Nicht E7
(1165)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202161	Nicht E4
(1166)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E4
(1167)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250794	Nicht E7
(1168)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	Nicht E7
(1169)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256189	Nicht E7
(1170)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263677	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1171)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Nicht E7
(1172)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301806	Nicht E7
(1173)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312063	Nicht E7
(1174)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315287	Nicht E7
(1175)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318693	Nicht E4
(1176)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324010	Nicht E7
(1177)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328040	Nicht E1
(1178)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoproteiN Cholesterol in Diabetes Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330406	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1179)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	Nicht E7
(1180)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373865	Nicht E7
(1181)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377388	Nicht E7
(1182)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on ß-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386943	Nicht E7
(1183)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405260	Nicht E7
(1184)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443922	Nicht E7
(1185)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444364	Nicht E7
(1186)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452632	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1187)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480465	Nicht E7
(1188)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512523	Nicht E7
(1189)	NCT02513771	Sitagliptin for Reducing Inflammation and Immune Activation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513771	Nicht E1
(1190)	NCT02527993	Treatment of Hypoglycemia Following Gastric Bypass Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527993	Nicht E1
(1191)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536248	Nicht E7
(1192)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556918	Nicht E7
(1193)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564211	Nicht E7
(1194)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02567994	Nicht E7
(1195)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577003	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1196)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577016	Nicht E7
(1197)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607410	Nicht E7
(1198)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607865	Nicht E7
(1199)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623998	Nicht E7
(1200)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628392	Nicht E7
(1201)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639637	Nicht E7
(1202)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647320	Nicht E7
(1203)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655757	Nicht E7
(1204)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685345	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1205)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689362	Nicht E7
(1206)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-845). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738879	Nicht E7
(1207)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02749032	Nicht E7
(1208)	NCT02791490	A Study of the Safety and Efficacy of Sitagliptin Addition During Metformin Up-titration (MK-0431-848). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791490	Nicht E7
(1209)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02802644	Nicht E7
(1210)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824874	Nicht E1
(1211)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827890	Nicht E7
(1212)	NCT02849080	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849080	Nicht E7
(1213)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879409	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1214)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882477	Nicht E7
(1215)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900417	Nicht E7
(1216)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917031	Nicht E7
(1217)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920918	Nicht E7
(1218)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949193	Nicht E7
(1219)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956044	Nicht E7
(1220)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061214	Nicht E7
(1221)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076112	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1222)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078049	Nicht E7
(1223)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108521	Nicht E7
(1224)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115099	Nicht E7
(1225)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115112	Nicht E7
(1226)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122041	Nicht E1
(1227)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125694	Nicht E7
(1228)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208465	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1229)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267576	Nicht E7
(1230)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359590	Nicht E7
(1231)	PER-007-13	MISSION. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-007-13	Nicht E7
(1232)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-015-11	Nicht E7
(1233)	PER-018-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-05	Nicht E7
(1234)	PER-018-15	STUDY OF MANAGEMENT OF PASIREOTIDE-INDUCED HYPERGLYCEMIA IN ADULT PATIENTS WITH CUSHING´S DISEASE OR ACROMEGALY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-15	Nicht E1
(1235)	PER-021-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-021-05	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1236)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-12	Nicht E7
(1237)	PER-035-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-08	Nicht E7
(1238)	PER-036-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-08	Nicht E7
(1239)	PER-038-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-08	Nicht E7
(1240)	PER-039-09	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-09	Nicht E7
(1241)	PER-047-10	NOT AVAILABLE. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-047-10	Nicht E7
(1242)	PER-048-13	OMNEON-026. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-048-13	Nicht E7
(1243)	PER-050-03	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-03	Nicht E7
(1244)	PER-050-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-04	Nicht E7
(1245)	PER-051-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-04	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1246)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15	Nicht E7
(1247)	PER-054-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-04	Nicht E7
(1248)	PER-055-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-055-06	Nicht E7
(1249)	PER-063-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-06	Nicht E7
(1250)	PER-089-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-04	Nicht E7
(1251)	PER-106-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-106-08	Nicht E7
(1252)	PER-107-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-07	Nicht E7
(1253)	PER-107-10	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-10	Nicht E7
(1254)	PER-110-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-110-07	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1255)	PER-117-11	A CLINICAL TRIAL PHASE III, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-117-11	Nicht E1
(1256)	PER-119-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-119-06	Nicht E7
(1257)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/036	Nicht E1
(1258)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/037	Nicht E7
(1259)	SLCTR/2015/022	Sitagliptin compared to glimepiride on vascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2015/022	Nicht E7
PharmNet.Bund			
(1260)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1261)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1262)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1263)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1264)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1265)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1266)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E8

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1267)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1268)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1269)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1270)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1271)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1272)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1273)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1274)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1275)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1276)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1277)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1278)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1279)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1280)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1281)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1282)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1283)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1284)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1285)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1286)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1287)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1288)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1289)	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 background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1290)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1291)	2011-000828-15	A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparisonof a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 toLantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1292)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1293)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1294)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E8
(1295)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1296)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1297)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1298)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1299)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1300)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-16)
(1301)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1302)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1303)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1304)	2017-003296-60	Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7

Suche nach weiteren Evidenzquellen für den Endpunkt Diabetische Retinopathien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086502	Nicht E4
(2)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086515	Nicht E4
(3)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087516	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(4)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094757	Nicht E4
(5)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094770	Nicht E8
(6)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095056	Nicht E8
(7)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103857	Nicht E4
(8)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106704	Nicht E4
(9)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127192	Nicht E4
(10)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289848	Nicht E4
(11)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305604	Nicht E4
(12)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337610	Nicht E4
(13)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350779	Nicht E4
(14)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363519	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(15)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363844	Nicht E7
(16)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363948	Nicht E7
(17)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. 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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00371007	Nicht E7
(19)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372060	Nicht E4
(20)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395343	Nicht E4
(21)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397631	Nicht E4
(22)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411411	Nicht E4
(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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411554	Nicht E4
(24)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418366	Nicht E1
(25)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420511	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(26)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425490	Nicht E7
(27)	NCT00426413	Ketosis Prone Diabetes in African-Americans. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426413	Nicht E2
(28)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449930	Nicht E4
(29)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451113	Nicht E7
(30)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466518	Nicht E1
(31)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477581	Nicht E7
(32)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481663	Nicht E7
(33)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482079	Nicht E7
(34)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482729	Nicht E4
(35)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484419	Nicht E4
(36)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501657	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(37)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509236	Nicht E1
(38)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509262	Nicht E8
(39)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511108	Nicht E4
(40)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532935	Nicht E4
(41)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541229	Nicht E4
(42)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541450	Nicht E4
(43)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541775	Nicht E4
(44)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545584	Nicht E8
(45)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551590	Nicht E7
(46)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616811	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(47)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627744	Nicht E1
(48)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631488	Nicht E4
(49)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637273	Nicht E4
(50)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Nicht E4
(51)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642798	Nicht E1
(52)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659711	Nicht E7
(53)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660075	Nicht E4
(54)	NCT00666458	18-week add-on to Metformin Comparison of Saxagliptin and Sitagliptin in Adult Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666458	Nicht E4
(55)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673894	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(56)	NCT00676338	Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Injection Versus Metformin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, or Thiazolidinedione as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676338	Nicht E4
(57)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683735	Nicht E7
(58)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684528	Nicht E7
(59)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686634	Nicht E4
(60)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696982	Nicht E4
(61)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699322	Nicht E4
(62)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700817	Nicht E5
(63)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701090	Nicht E4
(64)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704132	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(65)	NCT00716092	The Effect of Linagliptin (BI 1356) on 24h-glucose Control and Various Biomarkers in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716092	Nicht E4
(66)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721552	Nicht E1
(67)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722371	Nicht E4
(68)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729326	Nicht E4
(69)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730275	Nicht E1
(70)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732121	Nicht E4
(71)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474	Nicht E4
(72)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740363	Nicht E7
(73)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747383	Nicht E7
(74)	NCT00749190	BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749190	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(75)	NCT00751114	Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751114	Nicht E4
(76)	NCT00754988	A Study of Taspoglutide Versus Sitagliptin for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754988	Nicht E7
(77)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758069	Nicht E4
(78)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760344	Nicht E7
(79)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766441	Nicht E7
(80)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768651	Nicht E1
(81)	NCT00770081	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (28-week Extension Study). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770081	Nicht E1
(82)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775684	Nicht E4
(83)	NCT00780715	Response To Oral Agents in Diabetes (ROAD)- Pilot Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780715	Nicht E4
(84)	NCT00789191	Effect of Detemir and Sitagliptin on Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789191	Nicht E4
(85)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790205	Nicht E8

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(86)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790348	Nicht E7
(87)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795275	Nicht E7
(88)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806520	Nicht E7
(89)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813228	Nicht E1
(90)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813995	Nicht E4
(91)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820573	Nicht E4
(92)	NCT00830076	A Study of the Effects of Co-Administration of Sitagliptin (MK-0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (MK-0431-110). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830076	Nicht E4
(93)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832390	Nicht E4
(94)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832624	Nicht E4
(95)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833027	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(96)	NCT00837577	MK0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial -Add-on to Voglibose Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-104). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837577	Nicht E4
(97)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837759	Nicht E1
(98)	NCT00838903	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903	Nicht E4
(99)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842556	Nicht E1
(100)	NCT00851903	Evaluation of Insulin Glargine in Combination With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients: EASIE Extension Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851903	Nicht E4
(101)	NCT00853944	Effect of Sitagliptin on Graft Function Following Islet Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853944	Nicht E1
(102)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854035	Nicht E7
(103)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	Nicht E4
(104)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860288	Nicht E7
(105)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870194	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(106)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871507	Nicht E7
(107)	NCT00875394	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin Added to the Regimen of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin (0431-189). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875394	Nicht E4
(108)	NCT00881530	Empagliflozin (BI 10773) in Type Two Diabetes (T2D) Patients, Open Label Extension. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881530	Nicht E5
(109)	NCT00881543	Effect of Dipeptidyl Peptidase IV After Diets in näive Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881543	Nicht E7
(110)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885352	Nicht E4
(111)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885638	Nicht E1
(112)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888238	Nicht E1
(113)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901979	Nicht E7
(114)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929201	Nicht E4
(115)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936663	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(116)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939939	Nicht E7
(117)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944450	Nicht E1
(118)	NCT00950534	Effectiveness and Safety of Two Approaches to the Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Australian Primary Care. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950534	Nicht E7
(119)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957060	Nicht E7
(120)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958269	Nicht E7
(121)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960453	Nicht E1
(122)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961480	Nicht E1
(123)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961857	Nicht E1
(124)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964184	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(125)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967798	Nicht E1
(126)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968006	Nicht E7
(127)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969566	Nicht E7
(128)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971659	Nicht E7
(129)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975052	Nicht E1
(130)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976261	Nicht E7
(131)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976937	Nicht E4
(132)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978796	Nicht E1
(133)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Nicht E2
(134)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993187	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(135)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998686	Nicht E7
(136)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006018	Nicht E1
(137)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028391	Nicht E4
(138)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034111	Nicht E4
(139)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035879	Nicht E7
(140)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038648	Nicht E7
(141)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046110	Nicht E4
(142)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054118	Nicht E7
(143)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059825	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(144)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062048	Nicht E7
(145)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065766	Nicht E4
(146)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073826	Nicht E7
(147)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076075	Nicht E4
(148)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076088	Nicht E4
(149)	NCT01077323	A Retrospective Cohort Study of Acute Pancreatitis in Relation to Use of Exenatide and Other Antidiabetic Agents. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077323	Nicht E4
(150)	NCT01081834	The CANTATA-M (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081834	Nicht E4
(151)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089790	Nicht E7
(152)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092663	Nicht E4
(153)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093651	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(154)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093794	Nicht E4
(155)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095991	Nicht E7
(156)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096277	Nicht E7
(157)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098539	Nicht E5
(158)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099618	Nicht E4
(159)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100125	Nicht E7
(160)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Nicht E4
(161)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Nicht E4
(162)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119846	Nicht E4
(163)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128621	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(164)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131182	Nicht E4
(165)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Nicht E4
(166)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140438	Nicht E1
(167)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155284	Nicht E1
(168)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on β Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159847	Nicht E1
(169)	NCT01162772	Influence of DPP-4 on Inflammatory Parameters in Diabetics: Gender Aspects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162772	Nicht E7
(170)	NCT01169090	A Study Comparing the Safety, Tolerance, and Efficacy of Various Doses of SK-0403 Versus Placebo and Sitagliptin 100 mg in Patients Not Well-Controlled on Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169090	Nicht E7
(171)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177384	Nicht E4
(172)	NCT01177813	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177813	Nicht E4
(173)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183104	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(174)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186562	Nicht E1
(175)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189890	Nicht E4
(176)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296	Nicht E7
(177)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195090	Nicht E4
(178)	NCT01198730	Screen of DM by OGTT in Subjects Receiving CAG or MDCT for CAD. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198730	Nicht E2
(179)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227460	Nicht E1
(180)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235819	Nicht E1
(181)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228	Nicht E7
(182)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257464	Nicht E1
(183)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260246	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(184)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269996	Nicht E7
(185)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272583	Nicht E1
(186)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278485	Nicht E2
(187)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285076	Nicht E2
(188)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296412	Nicht E4
(189)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316835	Nicht E7
(190)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332370	Nicht E7
(191)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334229	Nicht E4
(192)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336322	Nicht E1
(193)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336738	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(194)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337440	Nicht E7
(195)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338870	Nicht E4
(196)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340768	Nicht E4
(197)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341717	Nicht E7
(198)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341795	Nicht E7
(199)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342939	Nicht E1
(200)	NCT01349387	Effect of Treatment With Metformin in Type 2 Diabetes Patients on Alternative Genes Splicing. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387	Nicht E2
(201)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354990	Nicht E4
(202)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357135	Nicht E8
(203)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357148	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(204)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374568	Nicht E4
(205)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376323	Nicht E2
(206)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378117	Nicht E4
(207)	NCT01398592	Vildagliptin Versus Sitagliptin - Differences in Fasting Plasma Glucose Lowering Efficacy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398592	Nicht E7
(208)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888	Nicht E4
(209)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409213	Nicht E4
(210)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413542	Nicht E4
(211)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414920	Nicht E7
(212)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422590	Nicht E7
(213)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441232	Nicht E7
(214)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449747	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(215)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455870	Nicht E7
(216)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455909	Nicht E7
(217)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462266	Nicht E4
(218)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term β-cell Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471808	Nicht E7
(219)	NCT01472367	A Study of the Safety and Efficacy of MK-0431A in Pediatric Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-170). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472367	Nicht E1
(220)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475461	Nicht E4
(221)	NCT01477853	A Study of the Co-administration of Sitagliptin and Atorvastatin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431E-211). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853	Nicht E4
(222)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485614	Nicht E1
(223)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488279	Nicht E1
(224)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose,Metformin,Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490918	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(225)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512797	Nicht E4
(226)	NCT01517321	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial-Rapid-acting Insulin Secretagogue Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517321	Nicht E7
(227)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519674	Nicht E4
(228)	NCT01529541	Efficacy and Safety of CWP-0403 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529541	Nicht E7
(229)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530178	Nicht E1
(230)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545024	Nicht E7
(231)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545388	Nicht E4
(232)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549964	Nicht E4
(233)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557504	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(234)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582308	Nicht E4
(235)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588587	Nicht E7
(236)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590771	Nicht E4
(237)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590797	Nicht E4
(238)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602003	Nicht E7
(239)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619332	Nicht E7
(240)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624116	Nicht E7
(241)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642108	Nicht E7
(242)	NCT01652729	Comparison Study of the Glycemic Effects, Safety, and Tolerability of Exenatide Once Weekly Suspension to Sitagliptin and Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652729	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(243)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using "Biphase-Hyperglycemic Clamp". ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660386	Nicht E7
(244)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678820	Nicht E4
(245)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686932	Nicht E4
(246)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702298	Nicht E4
(247)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703221	Nicht E4
(248)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703637	Nicht E7
(249)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709305	Nicht E8
(250)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717911	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(251)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718093	Nicht E1
(252)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741103	Nicht E1
(253)	NCT01744236	SAFEGUARD: Pleiotropic Effects of Incretin Based Therapies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744236	Nicht E7
(254)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751321	Nicht E7
(255)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760447	Nicht E1
(256)	NCT01767389	Glucagon-like Peptide (GLP) Utilization and Safety. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767389	Nicht E7
(257)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785043	Nicht E7
(258)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794143	Nicht E7
(259)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824264	Nicht E7
(260)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829464	Nicht E4
(261)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834274	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(262)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841697	Nicht E4
(263)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845831	Nicht E4
(264)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847144	Nicht E7
(265)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855087	Nicht E7
(266)	NCT01856907	Sitagliptin + Metformin Compared to Metformin Monotherapy and Placebo in Women With a Recent GDM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856907	Nicht E1
(267)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859793	Nicht E4
(268)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863147	Nicht E7
(269)	NCT01879228	Effect of Chronic Incretin-based Therapy in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879228	Nicht E1
(270)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890629	Nicht E7
(271)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895569	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(272)	NCT01901861	Effect of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin on Islet Function After Mixed Meal in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901861	Nicht E7
(273)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907854	Nicht E4
(274)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928199	Nicht E1
(275)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930188	Nicht E7
(276)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933672	Nicht E4
(277)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936025	Nicht E7
(278)	NCT01937598	Antidiabetic Effects of Adding a DPP-4 Inhibitor to Pre-Existing Treatment With an Incretin Mimetic in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937598	Nicht E4
(279)	NCT01944618	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618	Nicht E7
(280)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951339	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(281)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969357	Nicht E7
(282)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970462	Nicht E4
(283)	NCT01974544	Prevention and Treatment Of Diabetes Complications With Gastric Surgery or Intensive Medicines. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974544	Nicht E7
(284)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984606	Nicht E7
(285)	NCT01991197	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Psoriasis Patients With Diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991197	Nicht E7
(286)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999218	Nicht E8
(287)	NCT02008682	The Efficacy and Safety of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008682	Nicht E4
(288)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015910	Nicht E4
(289)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(290)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036515	Nicht E2
(291)	NCT02041234	Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041234	Nicht E7
(292)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043054	Nicht E7
(293)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048904	Nicht E4
(294)	NCT02072096	A Comparison of Two Treatment Strategies in Older Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072096	Nicht E2
(295)	NCT02077946	A Retrospective Database Assessment of Clinical Effectiveness in Type 2 Diabetes Patients Treated With Liraglutide From Primary Care Centers in Sweden. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077946	Nicht E7
(296)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438	Nicht E7
(297)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099110	Nicht E4
(298)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111096	Nicht E5
(299)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02127047	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(300)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130687	Nicht E7
(301)	NCT02138097	Oral and Non-insulin Injected Hypoglycemic Therapy Utilization Patterns. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138097	Nicht E4
(302)	NCT02147925	Efficacy Study of Liraglutide vs.Sitagliptin vs. Glargine on Liver Fat in T2DM Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147925	Nicht E1
(303)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173457	Nicht E7
(304)	NCT02188186	Therapeutic Efficacy of Triple Combination in Drug-naïve Korean Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188186	Nicht E7
(305)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192853	Nicht E7
(306)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200991	Nicht E7
(307)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202161	Nicht E4
(308)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226003	Nicht E4
(309)	NCT02244164	Pathophysiological Study of the Increase in Pancreatic Volume in Type 2 Diabetes Treatments.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(310)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250794	Nicht E7
(311)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254291	Nicht E7
(312)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256189	Nicht E7
(313)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263677	Nicht E7
(314)	NCT02280174	Effect of Linagliptin on TRL Metabolism. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280174	Nicht E2
(315)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Nicht E4
(316)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301806	Nicht E7
(317)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312063	Nicht E7
(318)	NCT02312427	DPP-4 Inhibitor and Serum BNP Level of Diabetic Patients With Congestive Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312427	Nicht E7
(319)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315287	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(320)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318693	Nicht E4
(321)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324010	Nicht E7
(322)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328040	Nicht E1
(323)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoproteiN Cholesterol in Diabetes Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330406	Nicht E7
(324)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	Nicht E7
(325)	NCT02365233	Fatty Liver Study in Patients With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365233	Nicht E7
(326)	NCT02368704	Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368704	Nicht E7
(327)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373865	Nicht E7
(328)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377388	Nicht E7
(329)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on β-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386943	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(330)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405260	Nicht E7
(331)	NCT02406443	The INDORSE Study: Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV: Outcomes on Renal Sodium Excretion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406443	Nicht E4
(332)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443922	Nicht E7
(333)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444364	Nicht E7
(334)	NCT02452632	A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452632	Nicht E7
(335)	NCT02456428	Incretin-based Drugs and the Risk of Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456428	Nicht E7
(336)	NCT02475499	Incretin-based Drugs and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475499	Nicht E7
(337)	NCT02476760	Incretin-based Drugs and Acute Pancreatitis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476760	Nicht E7
(338)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480465	Nicht E7
(339)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512523	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(340)	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Nicht E7
(341)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	Nicht E7
(342)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536248	Nicht E7
(343)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556918	Nicht E7
(344)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564211	Nicht E5
(345)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567994	Nicht E7
(346)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577003	Nicht E4
(347)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577016	Nicht E4
(348)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607410	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(349)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607865	Nicht E7
(350)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088	Nicht E2
(351)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623998	Nicht E7
(352)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628392	Nicht E7
(353)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639637	Nicht E7
(354)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647320	Nicht E4
(355)	NCT02653209	TriMaster: Study of a DPP4 Inhibitor, SGLT2 Inhibitor and Thiazolidinedione as Third Line Therapy in Patients With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653209	Nicht E7
(356)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655757	Nicht E7
(357)	NCT02675335	Accelerated Wound Healing in Diabetic Ulcers by Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675335	Nicht E1
(358)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685345	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(359)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689362	Nicht E7
(360)	NCT02725502	Incretin Axis in Type 1 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725502	Nicht E1
(361)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-845). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738879	Nicht E7
(362)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749032	Nicht E7
(363)	NCT02791490	A Study of the Safety and Efficacy of Sitagliptin Addition During Metformin Up-titration (MK-0431-848). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791490	Nicht E7
(364)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802644	Nicht E7
(365)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824874	Nicht E1
(366)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827890	Nicht E7
(367)	NCT02849080	Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849080	Nicht E7
(368)	NCT02871882	Ox Bile- Conjugated Bile Acids Sodium in Type II Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871882	Nicht E2
(369)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879409	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(370)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882477	Nicht E7
(371)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900417	Nicht E7
(372)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917031	Nicht E7
(373)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920918	Nicht E7
(374)	NCT02946632	Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	Nicht E7
(375)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949193	Nicht E7
(376)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956044	Nicht E7
(377)	NCT03014479	Study of the QOL Evaluation of Trelagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014479	Nicht E7
(378)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061214	Nicht E7
(379)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076112	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(380)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078049	Nicht E7
(381)	NCT03101930	Cardiovascular Effects of GLP-1 Receptor Activation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101930	Nicht E1
(382)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108521	Nicht E7
(383)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115099	Nicht E7
(384)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115112	Nicht E7
(385)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122041	Nicht E1
(386)	NCT03125694	Sitagliptin vs. Pioglitazone as add-on Treatments in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on the Full-dose Metformin Plus Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125694	Nicht E7
(387)	NCT03146208	Role of Endothelial Biomarkers in Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146208	Nicht E2
(388)	NCT03180281	Therapies on Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients With High Glucose Toxicity Which Protect Islet β Cell. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180281	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(389)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208465	Nicht E7
(390)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233178	Nicht E7
(391)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267576	Nicht E7
(392)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359590	Nicht E7
(393)	NCT03492580	A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580	Nicht E7
EU-CTR			
(394)	2004-000311-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluatethe 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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000311-26	Nicht E4
(395)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000312-93	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(396)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000313-19	Nicht E4
(397)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000867-92	Nicht E4
(398)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16	Nicht E4
(399)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002160-22	Nicht E8
(400)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000093-50	Nicht E4
(401)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000407-34	Nicht E4
(402)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001335-22	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(403)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001392-37	Nicht E4
(404)	2006-002488-20	Studio Multicentrico randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'aggiunta di sitagliptin MK 0431 in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002488-20	Nicht E4
(405)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002950-32	Nicht E7
(406)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005051-15	Nicht E4
(407)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005101-64	Nicht E4
(408)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005192-18	Nicht E4
(409)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005931-56	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(410)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000019-27	Nicht E4
(411)	2007-000145-35	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randmoized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabete.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35	Nicht E4
(412)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000755-33	Nicht E4
(413)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001771-11	Nicht E4
(414)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002218-21	Nicht E4
(415)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003529-26	Nicht E4
(416)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003548-32	Nicht E8

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(417)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003808-35	Nicht E4
(418)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003937-17	Nicht E4
(419)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003963-31	Nicht E7
(420)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004137-42	Nicht E4
(421)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006074-28	Nicht E4
(422)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006095-11	Nicht E4
(423)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006693-28	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(424)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21	Nicht E4
(425)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007805-58	Nicht E7
(426)	2007-007865-19	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on vario.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007865-19	Nicht E4
(427)	2008-000300-89	The effects of sitagliptin (Januvia) on myocardial performance in patients with coronary artery disease and diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000300-89	Nicht E7
(428)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000516-32	Nicht E4
(429)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000521-19	Nicht E4
(430)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(431)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000854-11	Nicht E7
(432)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001050-40	Nicht E4
(433)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001663-11	Nicht E7
(434)	2008-001854-42	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of taspoglutide (RO5073031) compared to sitagliptin and p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001854-42	Nicht E4
(435)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002301-38	Nicht E2
(436)	2008-002607-12	Sitagliptin vs sulphonylurea based treatments in Muslim patients with Type 2 diabetes during Ramadan. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002607-12	Nicht E7
(437)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003640-11	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(438)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003803-30	Nicht E1
(439)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004412-12	Nicht E4
(440)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16	Nicht E4
(441)	2008-004790-18	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004790-18	Nicht E7
(442)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metform.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	Nicht E7
(443)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005042-23	Nicht E1
(444)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006317-25	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(445)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006719-20	Nicht E4
(446)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006720-62	Nicht E4
(447)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007334-22	Nicht E4
(448)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41	Nicht E4
(449)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007938-21	Nicht E4
(450)	2008-007945-29	Treatment of LADA .. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007945-29	Nicht E1
(451)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009888-60	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(452)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012213-22	Nicht E7
(453)	2009-012663-34	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Center Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medicat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012663-34	Nicht E4
(454)	2009-012776-27	The effect of sitagliptin on myocardial performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012776-27	Nicht E4
(455)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	Nicht E4
(456)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Nicht E4
(457)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016243-20	Nicht E4
(458)	2009-016525-34	A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(459)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Nicht E4
(460)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017524-36	Nicht E4
(461)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Nicht E4
(462)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018117-40	Nicht E4
(463)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018318-62	Nicht E4
(464)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11	Nicht E7
(465)	2010-019777-15	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019777-15	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(466)	2010-020015-36	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020015-36	Nicht E4
(467)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Nicht E4
(468)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020234-26	Nicht E4
(469)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021516-42	Nicht E7
(470)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022718-17	Nicht E4
(471)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023759-27	Nicht E4
(472)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023915-33	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(473)	2011-000483-94	HMD114728: A multicenter, two-part, randomized, parallel group, placebo and sitagliptin-controlled study to evaluate the safety and efficacy of GSK256073 administered once or twice daily for 12 wee.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000483-94	Nicht E4
(474)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21	Nicht E4
(475)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000602-22	Nicht E4
(476)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000723-32	Nicht E4
(477)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000828-15	Nicht E2
(478)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000893-68	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(479)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001752-10	Nicht E4
(480)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002528-42	Nicht E1
(481)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002529-23	Nicht E1
(482)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003600-20	Nicht E8
(483)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004002-25	Nicht E4
(484)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004622-96	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(485)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004930-33	Nicht E4
(486)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005980-26	Nicht E1
(487)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15	Nicht E7
(488)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000152-34	Nicht E7
(489)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001868-29	Nicht E4
(490)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002117-19	Nicht E4
(491)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002422-78	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(492)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003256-36	Nicht E7
(493)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004035-23	Nicht E1
(494)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	Nicht E4
(495)	2012-004931-22	Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes not achieving adequate glycaemic control on sitagliptin and metformin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004931-22	Nicht E4
(496)	2012-005505-51	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibition in Psoriasis patients with diabetes (DIP): A Randomized Clinical Trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005505-51	Nicht E7
(497)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005660-98	Nicht E7
(498)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005793-63	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(499)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000059-42	Nicht E4
(500)	2013-000418-39	Early Prevention of Diabetes Complications in people with Hyperglycaemia in Europe. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000418-39	Nicht E1
(501)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000542-19	Nicht E4
(502)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001240-64	Nicht E1
(503)	2013-001473-24	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001473-24	Nicht E4
(504)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001764-35	Nicht E7
(505)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003356-21	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(506)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003697-26	Nicht E4
(507)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003698-82	Nicht E4
(508)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004275-12	Nicht E5
(509)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004819-40	Nicht E4
(510)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005570-22	Nicht E7
(511)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001049-25	Nicht E4
(512)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(513)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002685-70	Nicht E7
(514)	2014-003532-39	The effect of sitagliptin on brown adipose tissue and whole-body metabolism in overweight pre-diabetic men. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003532-39	Nicht E1
(515)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003583-20	Nicht E1
(516)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003792-34	Nicht E7
(517)	2014-004993-40	A Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004993-40	Nicht E1
(518)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	Nicht E7
(519)	2015-001086-50	Treatment of hypoglycemia following gastric bypass surgery. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001086-50	Nicht E1
(520)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(521)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Nicht E7
(522)	2015-002790-38	TriMaster: Randomised Double-Blind Crossover study of a DPP4 inhibitor, SGLT2 inhibitor and thiazolidinedione as third line therapy in patients with type 2 diabetes who have suboptimal glycaemic co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002790-38	Nicht E7
(523)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004224-59	Nicht E7
(524)	2015-004527-32	Pilot randomised controlled trial of SITAgliptin for Depressive Symptoms in type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004527-32	Nicht E7
(525)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	Nicht E7
(526)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004990-34	Nicht E7
(527)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(528)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004480-39	Nicht E7
(529)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000420-95	Nicht E7
ICTRP			
(530)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000433303	Nicht E1
(531)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000602022	Nicht E7
(532)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000582853	Nicht E1
(533)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001131842	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(534)	ChiCTR-IIC-16007833	Research on the effect on concentrations of plasma GLP-1 in type2 diabetic patients by Spleen-Strengthening Decoction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIC-16007833	Nicht E7
(535)	ChiCTR-OPN-17011066	SNPs Study of DPP4 and GLP1R in Chinese and it's Apply in Blood Glucose Regulation With Incretin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17011066	Nicht E7
(536)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002271	Nicht E7
(537)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002676	Nicht E7
(538)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003872	Nicht E7
(539)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004150	Nicht E7
(540)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004464	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(541)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14005224	Nicht E7
(542)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000126	Nicht E2
(543)	CTRI/2009/091/000134	A study to evaluate the effictiveness and safety of Vildagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000134	Nicht E7
(544)	CTRI/2009/091/000140	Sitagliptin vs Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000140	Nicht E7
(545)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000210	Nicht E7
(546)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000412	Nicht E7
(547)	CTRI/2009/091/000563	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000563	Nicht E7
(548)	CTRI/2009/091/000598	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000598	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(549)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000947	Nicht E7
(550)	CTRI/2010/091/000024	Comparison of NN1250 with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes never treated with insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000024	Nicht E7
(551)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000162	Nicht E7
(552)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000364	Nicht E7
(553)	CTRI/2010/091/000390	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04971729 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000390	Nicht E7
(554)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000500	Nicht E7
(555)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000528	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(556)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001361	Nicht E7
(557)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001494	Nicht E7
(558)	CTRI/2010/091/002809	Efficacy of BI 10773 Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002809	Nicht E7
(559)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002824	Nicht E7
(560)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002977	Nicht E7
(561)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006067	Nicht E7
(562)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001852	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(563)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002409	Nicht E7
(564)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/06/002745	Nicht E2
(565)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002798	Nicht E7
(566)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002854	Nicht E7
(567)	CTRI/2012/08/002926	Effects Of Sitagliptin On T2DM Patients On Treatment With Metformin And Insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002926	Nicht E7
(568)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/10/003041	Nicht E7
(569)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005596	Nicht E7
(570)	CTRI/2016/01/006486	Type II Diabetic STUDY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006486	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(571)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008891	Nicht E7
(572)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010986	Nicht E7
(573)	CTRI/2018/01/011284	A clinical study to understand the combined effects of metformin in combination with sitagliptin & linagliptin, in comparison to metformin alone treatment on lipid profile level management in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011284	Nicht E7
(574)	CTRI/2018/02/011670	This trial is to see Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011670	Nicht E7
(575)	CTRI/2018/03/012413	A study to understand the combined effect of sitagliptin and teneligliptin with metformin in comparison to metformin alone treatment on blood glucose cotrol in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012413	Nicht E7
(576)	CTRI/2018/03/012561	Effect of Oral Hypoglycemics in Combination. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012561	Nicht E7
(577)	CTRI/2018/06/014382	Hydroxychloroquine real world efficacy assessment as add on therapy compare to gliptin in India. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014382	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(578)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009946	Nicht E2
(579)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009950	Nicht E7
(580)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000311-26-HU	Nicht E4
(581)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000312-93-SE	Nicht E4
(582)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000313-19-HU	Nicht E4
(583)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000867-92-HU	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(584)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002159-16-FI	Nicht E4
(585)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002160-22-HU	Nicht E8
(586)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000093-50-SE	Nicht E4
(587)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000407-34-NO	Nicht E4
(588)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001335-22-SE	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(589)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001392-37-AT	Nicht E4
(590)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002488-20-IT	Nicht E4
(591)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002950-32-DK	Nicht E7
(592)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005051-15-HU	Nicht E4
(593)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005101-64-IT	Nicht E4
(594)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005931-56-CZ	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(595)	EUCTR2007-000019-27-LT	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000019-27-LT	Nicht E4
(596)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000145-35-DE	Nicht E4
(597)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000755-33-FR	Nicht E4
(598)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001771-11-IT	Nicht E4
(599)	EUCTR2007-001888-29-DE	Chronic inflammatory activation in fat tissue: an atherogenic factor in severe coronary artery disease. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001888-29-DE	Nicht E1
(600)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002218-21-DE	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(601)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002245-20-DE	Nicht E1
(602)	EUCTR2007-003529-26-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003529-26-DE	Nicht E4
(603)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003548-32-SE	Nicht E8
(604)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003808-35-GB	Nicht E4
(605)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003937-17-IE	Nicht E4
(606)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003941-34-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(607)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003963-31-SE	Nicht E7
(608)	EUCTR2007-004137-42-AT	A Phase III Randomized, Active-Comparator (Pioglitazone) Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0431A (A Fixed-Dose Combination Tablet of Sitagliptin and Metformin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004137-42-AT	Nicht E4
(609)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006074-28-SE	Nicht E4
(610)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006095-11-SE	Nicht E4
(611)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006693-28-GB	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(612)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE	Nicht E4
(613)	EUCTR2007-007805-58-DE	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007805-58-DE	Nicht E7
(614)	EUCTR2007-007865-19-DE	A 4-week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study comparing the influence of BI 1356 (5 mg) and sitagliptin (100 mg) administered orally once daily on various biomarkers in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007865-19-DE	Nicht E4
(615)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000516-32-NL	Nicht E4
(616)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000521-19-NL	Nicht E4
(617)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000641-54-FI	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(618)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-HU	Nicht E7
(619)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000854-11-PL	Nicht E7
(620)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001050-40-FR	Nicht E4
(621)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001854-42-ES	Nicht E4
(622)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002607-12-GB	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(623)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003640-11-IT	Nicht E4
(624)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003803-30-IT	Nicht E1
(625)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004412-12-SK	Nicht E4
(626)	EUCTR2008-004722-16-HU	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004722-16-HU	Nicht E4
(627)	EUCTR2008-004790-18-GB	Response to Oral Agents in Diabetes (ROAD) Pilot Study - ROAD study pilot. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004790-18-GB	Nicht E7
(628)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK	Nicht E7
(629)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005042-23-IT	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(630)	EUCTR2008-006317-25-DE	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006317-25-DE	Nicht E7
(631)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006720-62-ES	Nicht E4
(632)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007334-22-DE	Nicht E4
(633)	EUCTR2008-007660-41-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-DE	Nicht E4
(634)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007938-21-FI	Nicht E4
(635)	EUCTR2008-007945-29-SE	Treatment of LADA(latent autoimmune diabetes in the adult). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007945-29-SE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(636)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009888-60-DE	Nicht E4
(637)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012213-22-HU	Nicht E7
(638)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012663-34-CZ	Nicht E7
(639)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012776-27-GB	Nicht E4
(640)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	Nicht E4
(641)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015883-32-LT	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(642)	EUCTR2009-016243-20-BE	Efficacy of BI 10773 versus placebo and sitagliptin over 24 weeks in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016243-20-BE	Nicht E4
(643)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Nicht E4
(644)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017524-36-HU	Nicht E7
(645)	EUCTR2009-018070-64-FI	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy - The CANTATA-MP Trial. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	Nicht E4
(646)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-018117-40-FR	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(647)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018318-62-HU	Nicht E4
(648)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019346-11-IT	Nicht E7
(649)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019777-15-DE	Nicht E4
(650)	EUCTR2010-020015-36-DE	N/A. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020015-36-DE	Nicht E4
(651)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020234-26-GB	Nicht E4
(652)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022718-17-DE	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(653)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023759-27-GB	Nicht E4
(654)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023915-33-SK	Nicht E7
(655)	EUCTR2011-000483-94-GB	A study of an experimental new drug to treat diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000483-94-GB	Nicht E4
(656)	EUCTR2011-000518-21-DE	Comparison of fasting plasma glucose in patients treated with vildagliptin or sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000518-21-DE	Nicht E4
(657)	EUCTR2011-000602-22-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-HU	Nicht E4
(658)	EUCTR2011-000602-22-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000602-22-SK	Nicht E4
(659)	EUCTR2011-000723-32-HU	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-HU	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(660)	EUCTR2011-000723-32-SK	A 12-WEEK PROOF OF CONCEPT STUDY FOR PF-04991532 IN T2DM SUBJECTS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000723-32-SK	Nicht E4
(661)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000893-68-ES	Nicht E7
(662)	EUCTR2011-002528-42-LV	A Study of Sitagliptin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002528-42-LV	Nicht E1
(663)	EUCTR2011-002529-23-LT	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002529-23-LT	Nicht E1
(664)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003600-20-HU	Nicht E8
(665)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004622-96-ES	Nicht E4
(666)	EUCTR2011-006118-15-DE	Comparison of the glycemic profiles of vildagliptin and sitagliptin treatment in type-2 diabetic patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006118-15-DE	Nicht E7
(667)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000152-34-IT	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(668)	EUCTR2012-001868-29-LT	sitagliptin +simvastatin coadministration safety study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001868-29-LT	Nicht E4
(669)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002422-78-GB	Nicht E7
(670)	EUCTR2012-002877-71-NL	cGMP Enhancing Therapeutic Strategy for HFpEF: The cGETS Study An interventional, single blind, multicentre study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002877-71-NL	Nicht E7
(671)	EUCTR2012-003256-36-NL	The cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of the gut-hormone based therapies liraglutide and sitagliptin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003256-36-NL	Nicht E7
(672)	EUCTR2012-004035-23-CZ	MK-0431A XR in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004035-23-CZ	Nicht E1
(673)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	Nicht E4
(674)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004931-22-ES	Nicht E4
(675)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005483-10-IE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(676)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005505-51-IE	Nicht E7
(677)	EUCTR2012-005660-98-SE	Effect of a single oral dose DPP-4 inhibitor sitagliptin on islet function after intake of a standardized mixed meal in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005660-98-SE	Nicht E7
(678)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001240-64-DK	Nicht E1
(679)	EUCTR2013-001473-24-GB	An Individualized treatMent aPproach for oldER patIents: A randomized, controlled stUdy in type 2 diabetes Mellitus - IMPERIUM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001473-24-GB	Nicht E4
(680)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001764-35-DE	Nicht E7
(681)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003356-21-DE	Nicht E7
(682)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004275-12-GR	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(683)	EUCTR2013-004333-33-GB	Shockwave treatment for heart failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004333-33-GB	Nicht E1
(684)	EUCTR2013-005570-22-SE	Comparison between three different DPP-4 inhibitors on blood sugar and islet and gut hormones. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005570-22-SE	Nicht E7
(685)	EUCTR2014-001941-25-DK	Pilot Study with Treatment of Short Bowel Syndrome Patients with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor, Sitagliptin (Januvia®). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001941-25-DK	Nicht E1
(686)	EUCTR2014-002685-70-SE	Study of the counter-regulation to hypoglycemia during treatment with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002685-70-SE	Nicht E7
(687)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003532-39-NL	Nicht E1
(688)	EUCTR2014-003583-20-DE	A Study of Sitagliptin/Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Controlled on Metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003583-20-DE	Nicht E1
(689)	EUCTR2014-003792-34-DE	RISK OF NOCTURNAL HYPOGLYCEMIA AND CRITICAL ARRHYTHMIAS WITH SITAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003792-34-DE	Nicht E7
(690)	EUCTR2014-005525-13-LT	Sitagliptin vs. Dapagliflozin As Add-on to Metformin in Subjects with Mild Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(691)	EUCTR2015-001086-50-DK	Treatment of blood sugar variations in patients with prior gastric bypass surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001086-50-DK	Nicht E1
(692)	EUCTR2015-001351-71-DE	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	Nicht E7
(693)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Nicht E7
(694)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004527-32-GB	Nicht E7
(695)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	Nicht E7
(696)	EUCTR2015-004990-34-EE	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004990-34-EE	Nicht E7
(697)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005593-38-BE	Nicht E7
(698)	EUCTR2016-001120-54-GB	SIMPLANT. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001120-54-GB	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(699)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004480-39-DE	Nicht E7
(700)	IRCT20130610013612N9	The effects of sitaglibtin, glutazone and other glucose lowering drugs on inflammatory and coagulative factors and lipid profile in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130610013612N9	Nicht E7
(701)	IRCT20150616199554N4	Sitagliptin and Pioglitazon effects in the treatment of diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015061619554N4	Nicht E7
(702)	IRCT20151028244768N1	Effect of sitagliptin and glibenclamide on treatment diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015102824768N1	Nicht E7
(703)	IRCT20161126311104N1	Comparison of pioglitazone with sitagliptin effect in diabetes melitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016112631104N1	Nicht E7
(704)	IRCT201704246712N3	Comparison of the Efficacy of Sitagliptin with Pioglitazone on the Control of Diabetic Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201704246712N3	Nicht E7
(705)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12039221	Nicht E7
(706)	ISRCTN14518136	Determination of capillary blood concentrations of the oral antidiabetics metformin and/or sitagliptin in dried blood spots. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14518136	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(707)	ISRCTN26805203	Using two drugs in combination at the start of drug treatment for type 2 diabetes vs using a single drug. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN26805203	Nicht E7
(708)	ISRCTN33414972	Mechanisms of action of hypoglycemic drugs in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN33414972	Nicht E7
(709)	ISRCTN78649100	A study investigating the effects of sitagliptin on heart muscle performance in patients with heart disease and diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78649100	Nicht E1
(710)	ISRCTN91540163	Understanding individual variation in treatment response in type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91540163	Nicht E7
(711)	JPRN-JapicCTI-060292	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Study - Metformin add-on Study for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060292	Nicht E7
(712)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060293	Nicht E7
(713)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060294	Nicht E7
(714)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111668	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(715)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121767	Nicht E7
(716)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121780	Nicht E7
(717)	JPRN-JapicCTI-121813	Drug-drug interaction study of SMP-508 and sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121813	Nicht E1
(718)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153068	Nicht E7
(719)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163136	Nicht E7
(720)	JPRN-JMA-IIA00036	The effects of sitagliptin on lipid and glucose metabolism. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00036	Nicht E7
(721)	JPRN-JMA-IIA00044	Prospective observation study of Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00044	Nicht E7
(722)	JPRN-UMIN000002978	The evaluation of insulin secretion pattern on Japanese type 2 diabetes under the usage of DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002978	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(723)	JPRN-UMIN000003057	A study on efficacy and safety of a DPP-IV inhibitor in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003057	Nicht E7
(724)	JPRN-UMIN000003170	Effect of miglitol and sitagliptin on incretin levels. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003170	Nicht E7
(725)	JPRN-UMIN000003362	Multi-centered open-label, observational study of Sitagliptin in West Tokyo Area. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003362	Nicht E7
(726)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003479	Nicht E7
(727)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003503	Nicht E7
(728)	JPRN-UMIN000003563	Intervention of Type 2 DM with Sitagliptin or High dose Metformin Trial in Kobe:INSIGHT-KOBE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003563	Nicht E7
(729)	JPRN-UMIN000003584	Switching from sulfonylurea to sitagliptin among type 2 diabetic patients in combination with metformin or pioglitazone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003584	Nicht E7
(730)	JPRN-UMIN000003693	Study for prevention of autoimmune non-insulin-dependent diabetes mellitus with sitagliptin (SPAN-S). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003693	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(731)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003775	Nicht E1
(732)	JPRN-UMIN000003953	A group comparison between gliclazide and glimepiride among type 2 diabetic patients using sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003953	Nicht E7
(733)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003989	Nicht E7
(734)	JPRN-UMIN000004121	Reseach into the effects of sitagliptin on blood sugar control in patients with type2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004121	Nicht E7
(735)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004236	Nicht E7
(736)	JPRN-UMIN000004490	Program of vascular evaluation under glucose control by DPP-4 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004490	Nicht E7
(737)	JPRN-UMIN000004645	A comparative study of Sitagliptin- Glimepiride combinational therapy and Glimepiride monotherapy on the patients with diabetes mellitus after pancreatic biliary diseases including malignant disorders related subtotal pancreatectomy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004645	Nicht E7
(738)	JPRN-UMIN000004656	Serum PAI-1 levels in type 2 diabetic patients on sitagliptin treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004656	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(739)	JPRN-UMIN000004657	The effect of sitagliptin on serum PAI-1 concentration in type 2 diabetic patient. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004657	Nicht E7
(740)	JPRN-UMIN000004670	Evaluation of the efficacy in exchanging Mitiglinide for Sitagliptin in good control type2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004670	Nicht E7
(741)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004674	Nicht E7
(742)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004675	Nicht E7
(743)	JPRN-UMIN000004716	Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004716	Nicht E7
(744)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004744	Nicht E7
(745)	JPRN-UMIN000004791	The effect of sitagliptin on insulin secretion in Japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004791	Nicht E7
(746)	JPRN-UMIN000004834	Collaborative study for HyperglycemIc patients by Pitavastatin INtervention. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004834	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(747)	JPRN-UMIN000004881	DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4) inhibitor Sitagliptin Phosphate Hydrate study to the inhibition of extension atherosclerosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004881	Nicht E7
(748)	JPRN-UMIN000004916	Jikei SiTagliptin vs Alpha-glucosidase inhibitor treatment Research by CGM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004916	Nicht E7
(749)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004955	Nicht E7
(750)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004970	Nicht E7
(751)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004985	Nicht E7
(752)	JPRN-UMIN000005013	Okayama prospective oBservational study for the Effect by Sitagliptin on obesE type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005013	Nicht E7
(753)	JPRN-UMIN000005076	Sitagliptin Use and its Continuous Glycemic Control Effcets in Japanese patients with type 2 diabetes in Saitama. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005076	Nicht E7
(754)	JPRN-UMIN000005178	Efficacy of Sitagliptin added to sulfonylurea in subjects with poorly controlled type 2 diabetes (STRICT-1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005178	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(755)	JPRN-UMIN000005253	Effect of Metformin on the esRAGE levels in type 2 diabetic patients: the Metformin Sitagliptin Randomized Trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005253	Nicht E7
(756)	JPRN-UMIN000005283	Effect of DPP-4 inhibitor on insulin secretion and insulin sensitivity. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005283	Nicht E4
(757)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005291	Nicht E7
(758)	JPRN-UMIN000005337	The effect on the renal functions and blood pressure of DPP-4 Inhibitor for the type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005337	Nicht E7
(759)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005376	Nicht E7
(760)	JPRN-UMIN000005415	Japan Prospective Long Term Clinical Trial in Type 2 Diabetes Patients with Sulfonyl Urea and Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005415	Nicht E7
(761)	JPRN-UMIN000005460	Efficacy of Sitagliptin on glycaemic control in drug naïve patients with type 2 diabetes (STRICT-2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005460	Nicht E7
(762)	JPRN-UMIN000005471	Comparison of efficacy between DPP-4 inhibitor up-titration vs addition of acarbose in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005471	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(763)	JPRN-UMIN000005498	Sitagliptin Add-on to Sulfonylurea Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005498	Nicht E7
(764)	JPRN-UMIN000005499	Sitagliptin BOT study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005499	Nicht E7
(765)	JPRN-UMIN000005517	JIKEI mitigulinide vs sitagliptin study on glycemic variance using continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005517	Nicht E7
(766)	JPRN-UMIN000005627	Effects of sitagliptin and vildagliptin on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes -prospective open-label controlled study-. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005627	Nicht E7
(767)	JPRN-UMIN000005663	Multicenter observational study of the efficancy of sitagliptin in patients at high risk of cardiovascular disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005663	Nicht E7
(768)	JPRN-UMIN000005666	Effect of sitagliptin on ectopic fat accumulation and glucose metabolism. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005666	Nicht E7
(769)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005681	Nicht E7
(770)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005682	Nicht E7
(771)	JPRN-UMIN000005769	Usefulness of sitagliptin for type 2 diabetes pacients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005769	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(772)	JPRN-UMIN000005994	Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a multicentre observational study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005994	Nicht E7
(773)	JPRN-UMIN000006004	The investigation of the predictable markers of Sitagliptin effect on glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006004	Nicht E7
(774)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006098	Nicht E7
(775)	JPRN-UMIN000006213	Effect of sitagliptin on the rate of gastric emptying. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006213	Nicht E1
(776)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006217	Nicht E7
(777)	JPRN-UMIN000006278	Comparison of effectiveness of sitagliptin and nateglinide in type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006278	Nicht E7
(778)	JPRN-UMIN000006401	Effect of sitagliptin on insulin secretion and glucose metabolism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006401	Nicht E7
(779)	JPRN-UMIN000006432	Early treatment of glucose toxicity with sitagliptin prevent progression of arteriosclerosis in cardiovascular disease patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006432	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(780)	JPRN-UMIN000006511	Effects of sitagliptin and sulfonylurea on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes fairly or poorly controlled with oral agents including sulfonylurea : a prospective randomized, multicenter, open-label trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006511	Nicht E7
(781)	JPRN-UMIN000006577	JIKEI Comparing of Alogliptin and Sitagliptin Trial with continuous glucose monitoring. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006577	Nicht E7
(782)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006630	Nicht E7
(783)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006799	Nicht E7
(784)	JPRN-UMIN000006836	Role of Diabetes in heart failure with preserved left ventricular function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006836	Nicht E7
(785)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006959	Nicht E7
(786)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007009	Nicht E2
(787)	JPRN-UMIN000007051	Switch to oral hypoglycemic agent therapy from insulin injection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007051	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(788)	JPRN-UMIN000007056	Multicenter,randomized,crossover clinical trial comparing the effects of Alogliptin and Sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007056	Nicht E7
(789)	JPRN-UMIN000007075	Efficacy of the combined therapy of sitagliptin and insulin in japanese type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007075	Nicht E7
(790)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007078	Nicht E7
(791)	JPRN-UMIN000007106	Trial of Atheroma Regression Evaluated with Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound by administering Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007106	Nicht E7
(792)	JPRN-UMIN000007340	Sitagliptin Acute Coronary Syndrome Randomised Investigation Registry. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007340	Nicht E7
(793)	JPRN-UMIN000007396	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007396	Nicht E7
(794)	JPRN-UMIN000007472	Comparison of Sitagliptin vs Conventional therapy On Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007472	Nicht E7
(795)	JPRN-UMIN000007477	Study on usefulness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007477	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(796)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007487	Nicht E7
(797)	JPRN-UMIN000007687	Jikei-Vildagliptin and sitagliptin with CGM TO Real blood glucose control In type 2 diAbetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007687	Nicht E7
(798)	JPRN-UMIN000007706	Research study of sitagliptin and miglitol on type 2 diabetes patients during insulin administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007706	Nicht E7
(799)	JPRN-UMIN000007900	Effect of Sitagliptin on Plaques and Cardiac Function following ACS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007900	Nicht E7
(800)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007926	Nicht E7
(801)	JPRN-UMIN000008155	Effect of DPP-4 inhibitor or Metformin on insulin therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008155	Nicht E7
(802)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008274	Nicht E7
(803)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008344	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(804)	JPRN-UMIN000008474	Effect of repaglinide or sitagliptin upon glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008474	Nicht E7
(805)	JPRN-UMIN000008692	Study of the combination use effect of DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008692	Nicht E7
(806)	JPRN-UMIN000008804	Influence of soluble CD26 to the improvement of blood glucose by Dipeptidyl peptidase-4 inhibitory drugs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008804	Nicht E7
(807)	JPRN-UMIN000008806	The effects of a DPP4 inhibitor on endothelial function in diabetic patients with coronary artery disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008806	Nicht E7
(808)	JPRN-UMIN000008815	The effect of DPP-4 inhibitor on pancreatic beta cell function and renal function in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008815	Nicht E7
(809)	JPRN-UMIN000008884	A Step therapy by a premixed insulin therapies in poor control with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008884	Nicht E7
(810)	JPRN-UMIN000009332	Impact of Sitagliptin on Diabetes Mellitus in Japanese elderly patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009332	Nicht E7
(811)	JPRN-UMIN000009502	Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009502	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(812)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009525	Nicht E7
(813)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009544	Nicht E7
(814)	JPRN-UMIN000009908	In combination therapy with insulin and DPP-4 inhibitor sitagliptin Study of efficacy and safety. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009908	Nicht E7
(815)	JPRN-UMIN000009948	Effect of sitagliptin on vascular endothelial function in Type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009948	Nicht E7
(816)	JPRN-UMIN000009950	Effect of Sitagliptin And Miglitol on Insulin Therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009950	Nicht E7
(817)	JPRN-UMIN000009981	The effect of single administration of alpha-glucosidase inhibitors or sitagliptin on glucose metabolism and gut-derived hormones. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009981	Nicht E7
(818)	JPRN-UMIN000009988	Effects of repaglinide and sitagliptin on daily glucose swing and endothelial function: an open-label parallel-group randomized trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009988	Nicht E7
(819)	JPRN-UMIN000010051	Combined efficacy of DPP-4 inhibitor in type 2 diabetic patients in the medical treatment of Sulfonylurea. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010051	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(820)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010157	Nicht E7
(821)	JPRN-UMIN000010199	Comparison of vildagliptin versus sitagliptin in combination with insulin using continuous glucose monitoring -prospective, randomized, open-label study -. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010199	Nicht E7
(822)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010211	Nicht E7
(823)	JPRN-UMIN000010376	Sitagliptin Trial For Safety And Efficacy In Elderly Patients With Moderately Controlled Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010376	Nicht E7
(824)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010397	Nicht E7
(825)	JPRN-UMIN000010645	Active GLP-1 as prediction Factor of Effect of Sitagliptin on patients with Type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010645	Nicht E4
(826)	JPRN-UMIN000010871	The effects of sitagliptin on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010871	Nicht E7
(827)	JPRN-UMIN000010998	Comparison between the clinical efficacy of linagliptin and sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010998	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(828)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011101	Nicht E7
(829)	JPRN-UMIN000011117	The effect of sitagliptin or alogliptin on blood glucose levels and vascular endothelial function in type2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011117	Nicht E7
(830)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011189	Nicht E7
(831)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011243	Nicht E7
(832)	JPRN-UMIN000011263	Impact of Sitagliptin on the Progression of Coronary Atherosclerosis in Diabetes Patients with Angina Pectoris. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011263	Nicht E7
(833)	JPRN-UMIN000011346	Insulin combined with the DPP-4 inhibitor sitagliptin for diabetes: evaluation study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011346	Nicht E7
(834)	JPRN-UMIN000011420	Add-on or switch to repaglinide for type 2 diabetes with sitagliptin: Randomized controlled open-labelled trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011420	Nicht E7
(835)	JPRN-UMIN000011788	The efficacy of DPP-4 inhibitors and alpha glucosidase inhibitors for type 2diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011788	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(836)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011864	Nicht E7
(837)	JPRN-UMIN000011894	Sitagliptin Utilization in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease for Improving Cardiovascular Outcomes (SUPERIOR study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011894	Nicht E7
(838)	JPRN-UMIN000012068	DIrect Effect of DPP-4 inhibitor on HbA1c levels and Renal Dysfunction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012068	Nicht E7
(839)	JPRN-UMIN000012110	Clinical Characteristics of Japanese Type 2 Diabetic Patients Responsive to Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012110	Nicht E7
(840)	JPRN-UMIN000012137	Comparison study between sitagliptin and vildagliptin on the glucose fluctuation and endothelial function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012137	Nicht E7
(841)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012174	Nicht E7
(842)	JPRN-UMIN000012209	Assessment of medical treatment of diabetes on comorbid diastolic let-ventricular dysfunction observed by cardiac MRI in diabetic patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012209	Nicht E7
(843)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012513	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(844)	JPRN-UMIN000012642	Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012642	Nicht E7
(845)	JPRN-UMIN000012735	Effects of sitagliptin on daily glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetic outpatients inadequately controlled with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012735	Nicht E7
(846)	JPRN-UMIN000012914	Investigation of incretin's effect using clamp method. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012914	Nicht E7
(847)	JPRN-UMIN000013023	Effects of monounsaturated fatty acid and sitagliptin on insulin secretion and endothelial function (EMSIE study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013023	Nicht E7
(848)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013212	Nicht E7
(849)	JPRN-UMIN000013218	Effects of Sitagliptin on Glycemic Control and Lipoprotein Metabolism (GLORIA). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013218	Nicht E4
(850)	JPRN-UMIN000013244	Effects of miglitol on glucose metabolism and gut-derived hormones in type 2 diabetes who lose response to sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013244	Nicht E2
(851)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013356	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(852)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013509	Nicht E7
(853)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013827	Nicht E4
(854)	JPRN-UMIN000014014	Sitagliptin Prospective study of Intima media thickness Evaluation Extension Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014014	Nicht E7
(855)	JPRN-UMIN000014139	Comparison of efficacy and safety of sitagliptin or ipragliflozin in type 2 diabetic patients with insulin therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014139	Nicht E7
(856)	JPRN-UMIN000014467	Research of second line anti-diabetes drug for patients with Type-2 diabetes who received Sitagliptin as first line. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014467	Nicht E7
(857)	JPRN-UMIN000014738	A randomized and comparative study of ipragliflozin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014738	Nicht E7
(858)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	Nicht E7
(859)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015685	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(860)	JPRN-UMIN000015873	Comparison of SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors for diabetic macular edema. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015873	Nicht E7
(861)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016072	Nicht E7
(862)	JPRN-UMIN000016645	Prospective Observational study of Sitagliptin in Subjects with type 2 Diabetes and Chronic Renal Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016645	Nicht E7
(863)	JPRN-UMIN000017180	The effects of Teneligliptin on endothelial function in type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017180	Nicht E7
(864)	JPRN-UMIN000017566	Comparison of sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017566	Nicht E7
(865)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017861	Nicht E4
(866)	JPRN-UMIN000018364	Randomized comparative study of ipragliflozin combination therapy and sitagliptin combination therapy in patients with type 2 diabetes administrating metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018364	Nicht E7
(867)	JPRN-UMIN000018740	Effects of exenatide extended-release in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018740	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(868)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019033	Nicht E7
(869)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019154	Nicht E7
(870)	JPRN-UMIN000019867	Efficacy of Sitagliptine on Bone and Mineral Metabolism:S-BMM study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019867	Nicht E7
(871)	JPRN-UMIN000020968	The clinical study to explore the effects of DPP-4 inhibitors on responses of lipid. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020968	Nicht E7
(872)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020984	Nicht E7
(873)	JPRN-UMIN000021658	Investigation on efficacy and safety of order of SGLT-2 inhibitor and DPP-4 inhibitor administration. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021658	Nicht E7
(874)	JPRN-UMIN000022885	Comparison of efficacy of Teneligliptin and Sitagliptin for glucose fluctuation in Type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022885	Nicht E7
(875)	JPRN-UMIN000023243	Comparison of the efficacy of sitagliptin 25mg and teneligliptin 20mg in patient with type2 diabetes and chronic kidney disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023243	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(876)	JPRN-UMIN000023245	Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of sitagliptin in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023245	Nicht E2
(877)	JPRN-UMIN000024248	Impact of Empagliflozin on Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024248	Nicht E7
(878)	JPRN-UMIN000024427	Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427	Nicht E7
(879)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024511	Nicht E7
(880)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025036	Nicht E7
(881)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026340	Nicht E7
(882)	JPRN-UMIN000026442	Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442	Nicht E7
(883)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026766	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(884)	JPRN-UMIN000026791	A prospective Randomized study comparing the effects of Empagliflozin versus Sitagliptin on Intra hepatic lipid content and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes patients / Resistance study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026791	Nicht E7
(885)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028014	Nicht E7
(886)	JPRN-UMIN000028438	Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438	Nicht E7
(887)	JPRN-UMIN000028664	Study of Effects of Sitagliptin on Diabetic Atherosclerosis by Gray-Scale Median (GSM) - SPIKE Sub Study -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028664	Nicht E7
(888)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029194	Nicht E7
(889)	JPRN-UMIN000029551	Expectation of cutting down of medical bills by administering half-dose sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029551	Nicht E7
(890)	JPRN-UMIN000029640	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (sub study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029640	Nicht E7
(891)	JPRN-UMIN000032705	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of dapagliflozin and sitagliptin on glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032705	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(892)	NCT00086502	Pioglitazone Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086502	Nicht E4
(893)	NCT00086515	Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-020)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086515	Nicht E4
(894)	NCT00087516	Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-021). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087516	Nicht E4
(895)	NCT00094757	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-023). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094757	Nicht E4
(896)	NCT00094770	An Investigational Drug Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-024). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094770	Nicht E8
(897)	NCT00095056	An Investigational Drug in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (0431-028)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00095056	Nicht E8
(898)	NCT00103857	MK0431 (Sitagliptin) and Metformin Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-036). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00103857	Nicht E4
(899)	NCT00106704	Sulfonylurea Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-035). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00106704	Nicht E4
(900)	NCT00127192	A Study of an Investigational Drug Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus (0431-044). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127192	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(901)	NCT00289848	MK0431 Monotherapy Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-040). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289848	Nicht E4
(902)	NCT00305604	Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (0431-047)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00305604	Nicht E4
(903)	NCT00337610	Sitagliptin Metformin Add-on Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00337610	Nicht E4
(904)	NCT00350779	Sitagliptin Metformin/PPARg Agonist Combination Therapy Add-on (0431-052). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00350779	Nicht E4
(905)	NCT00363519	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363519	Nicht E4
(906)	NCT00363844	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363844	Nicht E7
(907)	NCT00363948	Controlled Study of MK-0431/ONO-5435 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363948	Nicht E7
(908)	NCT00364377	Incretins in Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00364377	Nicht E1
(909)	NCT00371007	MK-0431 Early Phase II Double-blind Study - Type 2 Diabetes Mellitus (0431-043). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371007	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(910)	NCT00372060	MK0431 (Sitagliptin) Pioglitazone Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-055)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372060	Nicht E4
(911)	NCT00395343	Sitagliptin Added-on to Insulin Study (0431-051). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00395343	Nicht E4
(912)	NCT00397631	Initial Combination With Pioglitazone Study (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397631	Nicht E4
(913)	NCT00411411	Long Term Effects of DPP-IV Inhibitor Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411411	Nicht E4
(914)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411554	Nicht E4
(915)	NCT00418366	A Study on the Effect of Kidney Disease on a Diabetes Medication (0431-008). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00418366	Nicht E1
(916)	NCT00420511	Beta-Cell Function and Sitagliptin Trial (BEST). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420511	Nicht E4
(917)	NCT00425490	Effect of Januvia on Beta Cell Function in Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00425490	Nicht E7
(918)	NCT00449930	Sitagliptin Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431-049). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449930	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(919)	NCT00451113	Sitagliptin in the Elderly. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451113	Nicht E7
(920)	NCT00466518	Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 DM After Kidney Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466518	Nicht E1
(921)	NCT00477581	A Study to Compare the Effects of Exenatide and Sitagliptin on Postprandial Glucose in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00477581	Nicht E7
(922)	NCT00481663	A Study of Different Doses of Sitagliptin (MK-0431) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-014). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481663	Nicht E7
(923)	NCT00482079	A Study of MK0431 in Patients With Type 2 Diabetes (0431-010). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482079	Nicht E7
(924)	NCT00482729	MK0431A Comparative Study in Patients With Type 2 Diabetes (0431A-079)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482729	Nicht E4
(925)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00484419	Nicht E4
(926)	NCT00501657	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00501657	Nicht E4
(927)	NCT00509236	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease (MK-0431-073 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509236	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(928)	NCT00509262	Sitagliptin Versus Glipizide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency (MK-0431-063 AM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00509262	Nicht E8
(929)	NCT00511108	Sitagliptin and Pioglitazone Mechanism of Action Study in Type 2 Diabetes Mellitus (0431-061). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511108	Nicht E4
(930)	NCT00532935	MK0431A vs. Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431A-066). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532935	Nicht E4
(931)	NCT00541229	Sitagliptin Dose Comparison Study in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-077)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541229	Nicht E4
(932)	NCT00541450	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin and MK0431A in Comparison to a Commonly Used Medication in Patients With Type 2 Diabetes (0431-068)(COMPLETED). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541450	Nicht E4
(933)	NCT00541775	Safety/Efficacy of Sitagliptin in Patient w/ Type 2 Diabetes (0431-801). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541775	Nicht E4
(934)	NCT00545584	Addition Of Januvia (Sitagliptin) Improves Glycemic Control In Patients Inadequately Controlled By Metformin (MK0431-078). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545584	Nicht E8
(935)	NCT00551590	Effect of Sitagliptin on Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551590	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(936)	NCT00616811	Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616811	Nicht E1
(937)	NCT00627744	Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627744	Nicht E1
(938)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631488	Nicht E4
(939)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637273	Nicht E4
(940)	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642278	Nicht E4
(941)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00642798	Nicht E1
(942)	NCT00650143	Sitagliptin Plus Granulocyte-colony Stimulating Factor in Acute Myocardial Infarction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650143	Nicht E1
(943)	NCT00659711	The Effect of Januvia (Sitagliptin) on Oxidative Stress in Obese Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659711	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(944)	NCT00660075	Effects of Sitagliptin on Postprandial Lipemia in Men With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660075	Nicht E4
(945)	NCT00673894	Effects of Glutamine on GLP-1 and Insulin Secretion in Man. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673894	Nicht E4
(946)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00676338	Nicht E4
(947)	NCT00683735	Quantification of the Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4 Inhibition-mediated Enhancement of the Activity of the Entero-insular Axis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683735	Nicht E7
(948)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684528	Nicht E7
(949)	NCT00686634	Sitagliptin in Combination With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686634	Nicht E4
(950)	NCT00696826	A Study of MK0431 in Patients WIth Hepatic Insufficiency (0431-017)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696826	Nicht E1
(951)	NCT00696982	The Effect of Sitagliptin on Hypertension, Arterial Stiffness, Oxidative Stress and Inflammation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696982	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(952)	NCT00699322	Effect of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor and Sulfonylurea on Glucose Variability and Oxidative Stress. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699322	Nicht E4
(953)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701090	Nicht E4
(954)	NCT00704132	Sitagliptin Mechanism of Action Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-059). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704132	Nicht E4
(955)	NCT00721552	Sitagliptin Prophylaxis for Glucocorticoid-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Males With the Metabolic Syndrome. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721552	Nicht E1
(956)	NCT00722371	MK0431 and Pioglitazone Co-Administration Factorial Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-102 AM2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00722371	Nicht E4
(957)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729326	Nicht E4
(958)	NCT00730275	A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sitagliptin in Adolescents (0431-081). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730275	Nicht E1
(959)	NCT00732121	Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732121	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(960)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474	Nicht E4
(961)	NCT00740363	Sitagliptin in Renal Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740363	Nicht E7
(962)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747383	Nicht E7
(963)	NCT00758069	Clinical Study on Sitagliptin for Assessment of Glucose-lowering Effects (0431-045). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758069	Nicht E4
(964)	NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760344	Nicht E7
(965)	NCT00766441	Sitagliptin Versus Sulphonylurea in Type 2 Diabetes During Ramadan. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00766441	Nicht E7
(966)	NCT00768651	Incretin Effect and Use After Clinical Islet Transplantation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768651	Nicht E1
(967)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770081	Nicht E1
(968)	NCT00775684	Effect of Exenatide, Sitagliptin or Glimepiride on Functional ß -Cell Mass. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775684	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(969)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcomes Study (MK-0431-082). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790205	Nicht E8
(970)	NCT00790348	Effect of Januvia on Ghrelin and Other Gut Hormones in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790348	Nicht E7
(971)	NCT00795275	Incretin Effect in People With Impaired Fasting Glucose. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00795275	Nicht E7
(972)	NCT00806520	Use of Continuous Glucose Monitoring Combined With Ambulatory Glucose Profiles to Characterize Glycemic Control. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806520	Nicht E7
(973)	NCT00813228	Assessment of the Effects of a DPP-4 Inhibitor (Sitagliptin) Januvia on Immune Function in Healthy Individuals. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813228	Nicht E1
(974)	NCT00813995	A Study to Test the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK0431-074). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813995	Nicht E4
(975)	NCT00820573	Mechanisms of Glucose Lowering Effects of Sitagliptin and Metformin Alone and in Combination in Patients With T2DM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820573	Nicht E4
(976)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830076	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(977)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832390	Nicht E4
(978)	NCT00832624	The Effect of Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control (MK0431-118). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832624	Nicht E4
(979)	NCT00833027	ALPHA Sitagliptin Add on to Metformin (0431-103). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833027	Nicht E4
(980)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837577	Nicht E4
(981)	NCT00837759	Novel Therapy to Preserve Beta Cell Function in New Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837759	Nicht E1
(982)	NCT00838903	Efficacy and Safety of Albiglutide in Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838903	Nicht E5
(983)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	Nicht E1
(984)	NCT00847080	Treatment With Sitagliptin for Reactive Hypoglycemia Secondary to Dysinsulinism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847080	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(985)	NCT00854035	MK-0431/ONO-5435 Phase III Clinical Trial - Insulin Add-on Study for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00854035	Nicht E7
(986)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	Nicht E4
(987)	NCT00860288	Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860288	Nicht E7
(988)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870194	Nicht E4
(989)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871507	Nicht E7
(990)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875394	Nicht E4
(991)	NCT00885352	Sitagliptin (MK-0431) vs. Placebo in Patients With Inadequate Glycemic Control on Metformin With Pioglitazone (MK-0431-128). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885352	Nicht E4
(992)	NCT00885638	Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibition on Hormonal Responses to Macronutrient Ingestion. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00885638	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(993)	NCT00888238	A Method to Evaluate Glucose-Dependent Insulin Secretion in Healthy Males (MK-0431-179). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888238	Nicht E1
(994)	NCT00901979	A 12 Week Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901979	Nicht E7
(995)	NCT00929201	Sitagliptin/Metformin Fed Bioequivalence Study (0431A-080). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00929201	Nicht E4
(996)	NCT00936663	Using Sitagliptin as a Treatment to Prevent New Onset Diabetes After Kidney Transplantation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936663	Nicht E1
(997)	NCT00939939	Effect of Sitagliptin on Postprandial Lipoprotein Metabolism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939939	Nicht E7
(998)	NCT00944450	Study of the Bioequivalence of Two Tablet Forms of MK0431 (0431-027). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00944450	Nicht E1
(999)	NCT00947011	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947011	Nicht E1
(1000)	NCT00957060	Superiority of Glimepiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957060	Nicht E7
(1001)	NCT00958269	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dutogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects With Moderate and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958269	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1002)	NCT00960453	Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00960453	Nicht E1
(1003)	NCT00961480	A Study to Demonstrate the Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Combination Tablets and Co-administration of Sitagliptin and Metformin as Individual Tablets (0431A-095). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961480	Nicht E1
(1004)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961857	Nicht E1
(1005)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00964184	Nicht E2
(1006)	NCT00967798	Prevention of Cystic Fibrosis Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00967798	Nicht E7
(1007)	NCT00968006	Effect of Sitagliptin on Endothelial Progenitor Cells. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00968006	Nicht E7
(1008)	NCT00969566	Predictive Parameters for Efficacy of Sitagliptin and Metformin Combination. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00969566	Nicht E7
(1009)	NCT00971659	Adjunctive Therapy of Exenatide or Sitagliptin to Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971659	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1010)	NCT00975052	A Study of the Effects of Sitagliptin (MK0431) and Metformin on Incretin Hormone Concentrations (0431-050)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975052	Nicht E1
(1011)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976261	Nicht E7
(1012)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976937	Nicht E4
(1013)	NCT00978796	Assessing Glucose Effects of Sitagliptin (Januvia) in Adult Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978796	Nicht E1
(1014)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	Nicht E2
(1015)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993187	Nicht E4
(1016)	NCT00998686	Safety and Efficacy Study of Dutogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on a Background Medication of Metformin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998686	Nicht E7
(1017)	NCT01006018	DPP-4 Inhibition and TZD for DM Prevention. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01006018	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1018)	NCT01028391	30-Week Extension to an Initial Combination Study (24 Weeks in Duration) of Sitagliptin With Pioglitazone (0431-064). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01028391	Nicht E4
(1019)	NCT01034111	A Local Experiential Study With Sitagliptin (an Antihyperglycemic Drug) in 30 Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0431-178). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01034111	Nicht E4
(1020)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01035879	Nicht E7
(1021)	NCT01038648	Sitagliptin in Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01038648	Nicht E7
(1022)	NCT01046110	Comparison of NN1250 With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Never Treated With Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01046110	Nicht E4
(1023)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054118	Nicht E7
(1024)	NCT01059825	Study Of Safety And Efficacy Of Ertugliflozin (PF-04971729, MK-8835) In Participants With Type 2 Diabetes (MK-8835-016). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059825	Nicht E4
(1025)	NCT01062048	Januvia Re-examination Study (MK-0431-181). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01062048	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1026)	NCT01065766	Sitagliptin/Metformin (JANUMET) Re-examination Study (0431A-182). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065766	Nicht E4
(1027)	NCT01073826	Role of Interleukin-6 in Exercise. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01073826	Nicht E7
(1028)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076075	Nicht E4
(1029)	NCT01076088	Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076088	Nicht E4
(1030)	NCT01089790	Safety and Efficacy of Dutogliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Background Treatment With Glimepiride Alone or in Combination With Metformin or With Pioglitazone Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01089790	Nicht E7
(1031)	NCT01092663	The Effects of Co-admin of Colesevelam and Sitagliptin on Glucose Metabolism in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01092663	Nicht E4
(1032)	NCT01093651	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and Immune Function in HIV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093651	Nicht E1
(1033)	NCT01093794	Bioequivalence Study of Sitagliptin/Metformin Combination Tablet (MK0431A-122). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093794	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1034)	NCT01095991	Investigate the Effect of AZD1656 on the Pharmacokinetics of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095991	Nicht E7
(1035)	NCT01096277	Vascular Effects of Sitagliptin in Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096277	Nicht E7
(1036)	NCT01098539	A Study of the Efficacy and Safety of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes With Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098539	Nicht E5
(1037)	NCT01099618	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (KPDM): Metformin Versus Sitagliptin Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01099618	Nicht E4
(1038)	NCT01100125	Sitagliptin Versus Insulin Dose Increase in Type 2 Diabetes on Insulin Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100125	Nicht E7
(1039)	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106677	Nicht E4
(1040)	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106690	Nicht E4
(1041)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119846	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1042)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128621	Nicht E4
(1043)	NCT01131182	Study of Sitagliptin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes During Ramadan (0431-263). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131182	Nicht E4
(1044)	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137812	Nicht E4
(1045)	NCT01140438	Treatment of Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140438	Nicht E1
(1046)	NCT01155284	Combination Therapy With Sitagliptin and Lansoprazole to Restore Pancreatic Beta Cell Function in Recent-Onset Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155284	Nicht E1
(1047)	NCT01159847	Protective Effects of Sitagliptin on ß Cell Function in Patients With Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes(LADA). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159847	Nicht E1
(1048)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169090	Nicht E7
(1049)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177384	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1050)	NCT01183104	START-J: SiTAgliptin in eldeRly Trial in Japan. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183104	Nicht E4
(1051)	NCT01186562	Sitagliptin Therapy to Improve Outcomes After Islet Autotransplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01186562	Nicht E1
(1052)	NCT01189890	Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-251). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189890	Nicht E4
(1053)	NCT01193296	Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) -. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193296	Nicht E7
(1054)	NCT01195090	Adding Sitagliptin or Pioglitazone to Type 2 Diabetes Mellitus Insufficiently Controlled With Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195090	Nicht E4
(1055)	NCT01227460	Effects of Sitagliptin (Januvia®) on Blood Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227460	Nicht E1
(1056)	NCT01235819	Comparison Between GLP 1 Analogues and DPP 4 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235819	Nicht E1
(1057)	NCT01257464	Sitagliptin in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257464	Nicht E1
(1058)	NCT01260246	Sitagliptin for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260246	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1059)	NCT01269996	JanUmet Before Insulin Lantus In Eastern Population Evaluation Program (JUBILEE) In Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269996	Nicht E7
(1060)	NCT01272583	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Alpha-cell Recovery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272583	Nicht E1
(1061)	NCT01278485	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-402). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01278485	Nicht E2
(1062)	NCT01285076	Evaluation of Low Blood Sugar Events in Participants With Diabetes (MK-0431-401). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285076	Nicht E2
(1063)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296412	Nicht E4
(1064)	NCT01316835	Effectiveness of Sitagliptin in Glycemic Control in Real World. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01316835	Nicht E7
(1065)	NCT01332370	Prescription Patterns, Resource Utilization & Costs - Add-on Therapy With Anti Dipeptidyl Peptidase-IVs vs Rosiglitazone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332370	Nicht E7
(1066)	NCT01334229	Sitagliptin and Kinetics of Triglyceride-rich Lipoproteins Apolipoprotein B48 and B100 in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01334229	Nicht E4
(1067)	NCT01336322	Metformin and Sitagliptin in Women With Previous Gestational Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336322	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1068)	NCT01336738	Study Of Safety And Efficacy Of PF-04991532 In Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336738	Nicht E4
(1069)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01337440	Nicht E7
(1070)	NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338870	Nicht E4
(1071)	NCT01340768	Study to Compare Sitagliptin Versus Sulfonylurea Treatment During Ramadan Fasting in Patients With Type 2 Diabetes (MK-0431-262). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340768	Nicht E4
(1072)	NCT01341717	Effects of Sitagliptin on Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Treatment With Metformin and Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341717	Nicht E7
(1073)	NCT01341795	Genetic Variation in the Transporters and Hypoglycemic Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341795	Nicht E7
(1074)	NCT01342939	Pathophysiological Implications of the Incretin Hormones in Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342939	Nicht E1
(1075)	NCT01354990	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin (JANUVIA®) (MK-0431-234). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01354990	Nicht E4
(1076)	NCT01357135	An Observational Study of Type II Diabetics Treated With Dual Therapy With or Without Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, MK-0431-201). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357135	Nicht E8

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1077)	NCT01357148	A Post Marketing Safety Study of Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride (JANUMET®) (MK-0431A-235). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357148	Nicht E4
(1078)	NCT01374568	Changes in Bone Turnover With Increased Incretin Hormone Exposure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374568	Nicht E4
(1079)	NCT01376323	A Study of GSK256073 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Being Treated With Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376323	Nicht E2
(1080)	NCT01378117	DPP4 Inhibitor in the Hospital. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378117	Nicht E4
(1081)	NCT01405911	Dose Response Finding Study of MK-0431/ONO-5435 in Japanese Subjects With Impaired Glucose Tolerance (MK-0431-105). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01405911	Nicht E7
(1082)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888	Nicht E4
(1083)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409213	Nicht E4
(1084)	NCT01413542	Pharmacogenetics of Ace Inhibitor-Associated Angioedema. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01413542	Nicht E4
(1085)	NCT01414920	Efficacy and Safety of TAK-875 in Combination With Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01414920	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1086)	NCT01422590	Pharmacodynamics of Mitiglinide/Sitagliptin Compared to Mitiglinide and Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01422590	Nicht E7
(1087)	NCT01441232	A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of Single-Dose Co-Administration of LX4211 With Januvia® in Type 2 Diabetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441232	Nicht E7
(1088)	NCT01449747	Pharmacokinetics Study of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor to Control Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449747	Nicht E4
(1089)	NCT01455870	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin as add-on Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455870	Nicht E7
(1090)	NCT01455909	A Study to Evaluate ITCA 650 Compared to Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455909	Nicht E7
(1091)	NCT01462266	Study of Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Insulin (MK-0431-260). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462266	Nicht E4
(1092)	NCT01471808	Effects of Different Early Intensive Therapies on Long-term ß-cell Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471808	Nicht E7
(1093)	NCT01475461	Phase 2 Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Investigational Drug - PF04937319 In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01475461	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1094)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485614	Nicht E1
(1095)	NCT01488279	Effect of Sitagliptin on Short-Term Metabolic Dysregulation of Oral Glucocorticoid Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488279	Nicht E1
(1096)	NCT01490918	Study to Evaluate the Efficacy of Acarbose,Metformin,Sitagliptin Combination Treatment in DM Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490918	Nicht E7
(1097)	NCT01512797	Treatment of Diabetes After Gastric Bypass With Sitagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512797	Nicht E4
(1098)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517321	Nicht E7
(1099)	NCT01519674	Treatment Intensification With Biphasic Insulin Aspart 30 in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Sitagliptin and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519674	Nicht E4
(1100)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529541	Nicht E7
(1101)	NCT01530178	Sitagliptin Dose Determination Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530178	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1102)	NCT01545024	Effect of DPP-IV Inhibitor on Glycemic Control and Autonomic Neuropathy in Adult Patients With Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545024	Nicht E7
(1103)	NCT01545388	Metformin Add-on Regimen Comparison Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431A-136). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01545388	Nicht E4
(1104)	NCT01549964	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) to Placebo and Sitagliptin in Combination With Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549964	Nicht E4
(1105)	NCT01552694	Effectiveness of Sitagliptin for HIV Insulin Resistance and Inflammation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552694	Nicht E1
(1106)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557504	Nicht E1
(1107)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582308	Nicht E4
(1108)	NCT01588587	DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588587	Nicht E7
(1109)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590771	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1110)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590797	Nicht E4
(1111)	NCT01600703	Sitagliptin Regulation of Intestinal and Hepatic Lipoprotein Particle and Hepatic Glucose Production in Humans. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01600703	Nicht E1
(1112)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602003	Nicht E7
(1113)	NCT01619332	Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LEZ763. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619332	Nicht E7
(1114)	NCT01624116	Comparison of Hypoglycaemic Regimens During Ramadan Fasting in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01624116	Nicht E7
(1115)	NCT01642108	Treatment With Sitagliptin in Non-obese Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01642108	Nicht E7
(1116)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652729	Nicht E7
(1117)	NCT01660386	Study of Comparing the Different Effect of DPP-4 Inhibitors and Sulfonylurea by Using "Biphase-Hyperglycemic Clamp". ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660386	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1118)	NCT01678820	A Study of the Efficacy and Safety of MK-0431D (a Fixed-dose Combination of Sitagliptin and Simvastatin) for the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy (MK-0431D-266). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678820	Nicht E4
(1119)	NCT01686932	Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686932	Nicht E4
(1120)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702298	Nicht E4
(1121)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703221	Nicht E4
(1122)	NCT01703637	Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin,Vildagliptin and Saxagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703637	Nicht E7
(1123)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709305	Nicht E8
(1124)	NCT01717911	ß-Cell Function and Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients With Moderate Hyperglycemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717911	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1125)	NCT01718093	A Pilot Study to Assess the Glucose Lowering Effect of Metformin and Sitagliptin in Adolescents With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718093	Nicht E1
(1126)	NCT01741103	Sitagliptin in Type I Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741103	Nicht E1
(1127)	NCT01751321	Glucose Variability With DPP-4 Inhibition. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751321	Nicht E7
(1128)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760447	Nicht E7
(1129)	NCT01785043	Differences in Endothelial Function Amongst Sitagliptin and Liraglutide Users. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01785043	Nicht E7
(1130)	NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794143	Nicht E7
(1131)	NCT01824264	Dose-finding Study of LIK066 Compared With Placebo or Sitagliptin to Evaluate Change in HbA1c in Patients With Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824264	Nicht E7
(1132)	NCT01829464	TAK-875 (Fasiglifam) in Combination With Sitagliptin in Adults With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829464	Nicht E4
(1133)	NCT01834274	Comparison of Fasiglifam (TAK-875) With Sitagliptin When Used in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01834274	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1134)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841697	Nicht E4
(1135)	NCT01845831	Sitagliptin Therapy in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01845831	Nicht E4
(1136)	NCT01847144	MASTERMIND - Understanding Individual Variation in Treatment Response in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847144	Nicht E7
(1137)	NCT01855087	Safety and Efficacy of Sitagliptin Added to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855087	Nicht E7
(1138)	NCT01859793	Effects of Sitagliptin on Endothelial Function in Type 2 Diabetes on Background Metformin Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859793	Nicht E4
(1139)	NCT01863147	Sitagliptin Reduces Left Ventricular Mass in Normotensive Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863147	Nicht E7
(1140)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890629	Nicht E7
(1141)	NCT01895569	Triple Therapy in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01895569	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1142)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907854	Nicht E7
(1143)	NCT01928199	Efficacy Study of Sitagliptin to Prevent New-onset Diabetes After Kidney Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928199	Nicht E1
(1144)	NCT01930188	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	Nicht E7
(1145)	NCT01933672	Study Of Two Dosing Regimens Of PF-04937319 Compared To An Approved Agent (Sitagliptin) In Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01933672	Nicht E4
(1146)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936025	Nicht E7
(1147)	NCT01951339	Impact of Sitagliptin on Cardiovascular Exercise Performance in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951339	Nicht E7
(1148)	NCT01969357	A Study of the Effectiveness and Safety of SP2086 to Treat Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969357	Nicht E7
(1149)	NCT01970462	Use of Sitagliptin for Stress Hyperglycemia or Mild Diabetes Following Cardiac Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970462	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1150)	NCT01984606	Efficacy and Safety of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984606	Nicht E7
(1151)	NCT01999218	Ertugliflozin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Participants on Metformin (MK-8835-002). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999218	Nicht E7
(1152)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008682	Nicht E4
(1153)	NCT02015910	Januvia (Sitagliptin) in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015910	Nicht E4
(1154)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025907	Nicht E2
(1155)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036515	Nicht E2
(1156)	NCT02043054	Effects of Liraglutide in Young Adults With Type 2 DIAbetes (LYDIA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043054	Nicht E7
(1157)	NCT02048904	Use of Sitagliptin to Decrease Microalbuminuria. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048904	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1158)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077946	Nicht E7
(1159)	NCT02089438	DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089438	Nicht E7
(1160)	NCT02099110	Ertugliflozin and Sitagliptin Co-administration Factorial Study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099110	Nicht E4
(1161)	NCT02111096	A Study of LY2409021 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02111096	Nicht E5
(1162)	NCT02127047	Effects of Exercise and Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 on Insulin Secretion in Subjects With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02127047	Nicht E1
(1163)	NCT02130687	Effect of Chronic ACE and DPP4 Inhibition on Blood Pressure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130687	Nicht E7
(1164)	NCT02173457	Study of Chiglitazar Compare With Sitagliptin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173457	Nicht E7
(1165)	NCT02192853	Correlation Between Plasma- and Endothelial DPP-4 Activity. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192853	Nicht E7
(1166)	NCT02200991	Effect of Lixisenatide on Postprandial Plasma Glucose Compared to Sitagliptin in Combination With Insulin Glargine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200991	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1167)	NCT02202161	A Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2330672 Administered With Metformin to Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202161	Nicht E4
(1168)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226003	Nicht E4
(1169)	NCT02250794	Metformin and Sitagliptin Therapy for Adult Patients With Type 2 Diabetes Admitted to the General Medical Unit. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250794	Nicht E7
(1170)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	Nicht E7
(1171)	NCT02256189	Sitagliptin and Glucagon Counterregulation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256189	Nicht E7
(1172)	NCT02263677	Evaluation of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using MRI. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263677	Nicht E7
(1173)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1174)	NCT02301806	Effects of Sitaglpitin on Endothelial Function During the OGTT in T2DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301806	Nicht E7
(1175)	NCT02312063	Dietary Impacts on Glucose-lowering Effects of Sitagliptin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312063	Nicht E7
(1176)	NCT02315287	Comparison of Lobeglitazone With Pioglitazone as Initial Triple Therapy for Diabetes Management. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315287	Nicht E7
(1177)	NCT02318693	Efficacy of Sitagliptin and Glibenclamide on the Glucose Variability in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0431-355). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318693	Nicht E4
(1178)	NCT02324010	Effects of Sitagliptin on Gastric Emptying, Glycaemia and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324010	Nicht E7
(1179)	NCT02328040	Randomized Trial Comparing Sitagliptin to Placebo in Closed Loop. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02328040	Nicht E1
(1180)	NCT02330406	Randomized Evaluation of Anagliptin Versus Sitagliptin On Low-density lipoproteiN Cholesterol in Diabetes Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330406	Nicht E7
(1181)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	Nicht E7
(1182)	NCT02373865	Risk of Nocturnal Hypoglycemia and Arrhythmias With Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373865	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1183)	NCT02377388	DPP-4 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction:Effects on Platelet Function. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377388	Nicht E7
(1184)	NCT02386943	Study on Exploring the Effect of DPP-4 Inhibitors on ß-cell Function by Using the Two-step Hyperglycemic Clamp. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02386943	Nicht E7
(1185)	NCT02405260	Add Glucokinase Activator to Target A1c. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405260	Nicht E7
(1186)	NCT02443922	Dynamic Responsiveness of Insulin Secretory Parameters To Sitagliptin and Glimeperide Administration in Type 2 DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443922	Nicht E7
(1187)	NCT02444364	Effects of DPP-4 Inhibition on Calcium and Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444364	Nicht E7
(1188)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452632	Nicht E7
(1189)	NCT02480465	Efficacy and Safety of Lobeglitazone Versus Sitagliptin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480465	Nicht E7
(1190)	NCT02512523	Exploratory Study to Compare the Effects of Tenelia® or Januvia® on Glucose Variability in add-on to Metformin (CGMS Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512523	Nicht E7
(1191)	NCT02513771	Sitagliptin for Reducing Inflammation and Immune Activation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513771	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1192)	NCT02527993	Treatment of Hypoglycemia Following Gastric Bypass Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527993	Nicht E1
(1193)	NCT02536248	Sitagliptin Therapy and Kinetics of Inflammatory Markers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536248	Nicht E7
(1194)	NCT02556918	Sitagliptin for Hyperglycemia in Patients With T2DM Undergoing Cardiac Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556918	Nicht E7
(1195)	NCT02564211	Ipragliflozin Add-on Long-term Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Sitagliptin (MK-0431J-849). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564211	Nicht E7
(1196)	NCT02567994	Tenelia Triple Combination Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02567994	Nicht E7
(1197)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577003	Nicht E7
(1198)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577016	Nicht E7
(1199)	NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607410	Nicht E7
(1200)	NCT02607865	Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607865	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1201)	NCT02623998	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Sitagliptin (REMIT-Sita). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623998	Nicht E7
(1202)	NCT02628392	A Phase 2 Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628392	Nicht E7
(1203)	NCT02639637	Effect of DPP4 Inhibition on Vasoconstriction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639637	Nicht E7
(1204)	NCT02647320	12-Week Study of DS-8500a in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647320	Nicht E7
(1205)	NCT02655757	Effect of Sitagliptin on Progression of Coronary Intermediate Lesion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655757	Nicht E7
(1206)	NCT02685345	A Study of DS-8500a in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sitagliptin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685345	Nicht E2
(1207)	NCT02689362	Evogliptin in Type 2 Diabetes Mellitus (EVOLUTION: EVOgLiptina no Diabetes Mellitus TIpO 2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689362	Nicht E7
(1208)	NCT02738879	Randomized Sitagliptin Withdrawal Study (MK-0431-845). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738879	Nicht E7
(1209)	NCT02749032	Feed-Back Suppression of Meal-Induced Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Secretion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02749032	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1210)	NCT02791490	A Study of the Safety and Efficacy of Sitagliptin Addition During Metformin Up-titration (MK-0431-848). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791490	Nicht E7
(1211)	NCT02802644	The Effect of DPP4 Inhibitor on Vasclular Healing. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02802644	Nicht E7
(1212)	NCT02824874	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(A) (CKD-396 DDI(A) P1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824874	Nicht E1
(1213)	NCT02827890	CKD-396 Drug-drug Interaction Study(B) (CKD-396 DDI(B) P1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827890	Nicht E7
(1214)	NCT02849080	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849080	Nicht E7
(1215)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879409	Nicht E7
(1216)	NCT02882477	Treatment of Wolfram Syndrome Type 2 With the Chelator Deferiprone and Incretin Based Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882477	Nicht E7
(1217)	NCT02900417	Evaluation of the Effect of Sitagliptin on Gut Microbiota in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900417	Nicht E7
(1218)	NCT02917031	Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917031	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1219)	NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920918	Nicht E7
(1220)	NCT02949193	Efficacy and Safety of Evogliptin add-on to Metformin in Patients With type2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949193	Nicht E7
(1221)	NCT02956044	Interaction of Bexagliflozin With Metformin, Glimepiride and Sitagliptin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956044	Nicht E7
(1222)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061214	Nicht E7
(1223)	NCT03076112	Efficacy of Ipragliflozin Compared With Sitagliptin in Uncontrolled Type 2 Diabetes With Sulfonylurea and Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076112	Nicht E7
(1224)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078049	Nicht E7
(1225)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108521	Nicht E7
(1226)	NCT03115099	A Study of LY3325656 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115099	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1227)	NCT03115112	Safety and Efficacy of Bexagliflozin Compared to Sitagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Type 2 Diabetes Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115112	Nicht E7
(1228)	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. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122041	Nicht E1
(1229)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125694	Nicht E7
(1230)	NCT03208465	Empagliflozin Versus Sitagliptin Therapy for Improvement of Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208465	Nicht E7
(1231)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267576	Nicht E7
(1232)	NCT03359590	Sitagliptin and the Risk for Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359590	Nicht E7
(1233)	PER-007-13	MISSION. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-007-13	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1234)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-015-11	Nicht E7
(1235)	PER-018-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-05	Nicht E7
(1236)	PER-018-15	STUDY OF MANAGEMENT OF PASIREOTIDE-INDUCED HYPERGLYCEMIA IN ADULT PATIENTS WITH CUSHING´S DISEASE OR ACROMEGALY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-15	Nicht E1
(1237)	PER-021-05	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-021-05	Nicht E7
(1238)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-12	Nicht E7
(1239)	PER-035-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-08	Nicht E7
(1240)	PER-036-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-08	Nicht E7
(1241)	PER-038-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-08	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1242)	PER-039-09	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-09	Nicht E7
(1243)	PER-047-10	NOT AVAILABLE. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-047-10	Nicht E7
(1244)	PER-048-13	OMNEON-026. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-048-13	Nicht E7
(1245)	PER-050-03	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-03	Nicht E7
(1246)	PER-050-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-050-04	Nicht E7
(1247)	PER-051-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-04	Nicht E7
(1248)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15	Nicht E7
(1249)	PER-054-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-04	Nicht E7
(1250)	PER-055-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-055-06	Nicht E7
(1251)	PER-063-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-063-06	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1252)	PER-089-04	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-04	Nicht E7
(1253)	PER-106-08	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-106-08	Nicht E7
(1254)	PER-107-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-07	Nicht E7
(1255)	PER-107-10	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-107-10	Nicht E7
(1256)	PER-110-07	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-110-07	Nicht E7
(1257)	PER-117-11	A CLINICAL TRIAL PHASE III, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-117-11	Nicht E1
(1258)	PER-119-06	NA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-119-06	Nicht E7
(1259)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/036	Nicht E1
(1260)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/037	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1261)	SLCTR/2015/022	Sitagliptin compared to glimepiride on vascular risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2015/022	Nicht E7
PharmNet.Bund			
(1262)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1263)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1264)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1265)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1266)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1267)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1268)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E8
(1269)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1270)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1271)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1272)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1273)	2007-007805-58	The effect of sitagliptin on postprandial lipoprotein metabolism in patients with diabetes mellitus type 2. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1274)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1275)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1276)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1277)	2008-001663-11	Quantification of the DPP-4 inhibition-mediated enhancement of the activity of the entero-insular axis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1278)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1279)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1280)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1281)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1282)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1283)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1284)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1285)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1286)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1287)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1288)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1289)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1290)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1291)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1292)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1293)	2011-000828-15	A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparisonof a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 toLantus® in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(1294)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1295)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(1296)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E8
(1297)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1298)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1299)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1300)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E4
(1301)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-17)
(1302)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1303)	2015-001351-71	Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1304)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1305)	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: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(1306)	2017-003296-60	Empagliflozin effect on glucose toxicity in type 2 diabetes patients - a randomized, open-label, controlled, parallel group, exploratory study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7

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 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 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P024

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin (Dosis mindestens 1.500 mg/Tag) waren die primären Studienziele 1) Bewertung der Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid auf den HbA1c-Wert nach 52 Wochen 2) Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid. Die weiteren Studienziele waren die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid nach 52 und 104 Wochen auf 1. die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose) 2. die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse 3. das Körpergewicht 4. Indizes der Insulinsekretion, abgeleitet aus C-Peptid-, Insulin- und Glukoseprofilen nach Nahrungsaufnahme, erhoben in einer Subgruppe von Patienten, die eine Testmahlzeit zu sich nahmen. Ein zusätzliches exploratorisches Studienziel war die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin nach 12 und nach 24 Wochen im Vergleich mit Glipizid auf eine Veränderung des Appetits. Die primären Studienhypothesen waren: 1. Nach einer Behandlung über 52 Wochen ist die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die Sitagliptin erhalten haben, nichtunterlegen gegenüber der Veränderung bei Patienten, die Glipizid erhalten haben. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. Die sekundären Studienhypothesen waren: 1. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glipizid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen sowie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glipizid eine geringere Gewichtszunahme gegenüber dem Ausgangswert zur Folge haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Aktivkontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie. Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder Glipizid (5 - 20 mg pro Tag).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Bestimmungen der kapillaren Blutglukose ("Fingerstick"-Glukose) in den Studienzentren während der doppelblinden Studienphase.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1 (Screening-Visite)** a. Der Patient leidet an Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM). b. Der Patient ist ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt. c. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu. d. Die Patientin ist nicht schwanger und stillt nicht und plant für die Dauer der Studie und der Nachbeobachtungsphase nach der Studie keine Schwangerschaft. e. Das Eintreten einer Schwangerschaft beim Patienten is hochgradig unwahrscheinlich. f. Der Patient erhält gegenwärtig eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1.500 mg/Tag und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10 % auf. ODER Der Patient passt in eine der folgenden vier Kategorien und wird nach Einschätzung des Prüfarztes und unter Berücksichtigung seiner gegenwärtigen Ernährungsgewohnheiten, Therapie und des HbA1c-Wertes bei **Visite 1/Screening-Visite** bei **Visite 3** vermutlich das Einschlusskriterium HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 10 % erreichen (nach stabiler Einstellung auf eine Metformin-Monotherapie mit einer Dosis von mindestens 1.500 mg/Tag). 1) Der Patient erhält gegenwärtig eine Metformin-Monotherapie in einer Dosis ≥ 1.500 mg/Tag und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert > 10 % auf. 2) Der Patient erhält gegenwärtig eine Metformin-Monotherapie in einer Dosis <1.500 mg/Tag oder eine Monotherapie mit einem anderen oralen Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Visite einen HbA1c-Wert ≥6,5 % auf. 3) Der Patient erhält gegenwärtig Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert ≥ 5,5 % und ≤ 10 % auf. 4) Der Patient erhält kein Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert > 7,5 % auf. **Bei Visite 3 (2 Wochen vor Randomisierung)** g. HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 10 %, gemessen bei **Visite 3** oder in den zwei Wochen zuvor. **Bei Visite 4** h. Der Patient zeigt eine Compliance ≥ 75 % mit der Placebo-behandlung während der Run-in Phase-Phase. **<u>Ausschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1** <u>Glukosemetabolismus und Kriterien für eine Behandlung</u> a. Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose in der Anamnese. b. Insulinbedarf in den vergangenen 8 Wochen. c. Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegen- über Sulfonylharnstoffen und Biguaniden. <u>Patienten, die bestimmte Therapien benötigen</u> d. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion e. Medikation zur Körpergewichtsreduktion f. Kortikosteroide g. Immunosuppressiva/Immunmodulatoren h. in den vergangenen 30 Tagen chirurgischer Eingriff durchgeführt oder eine größere Operation geplant i. in den vergangenen 8 Wochen eine Studienmedikation erhalten <u>Begleiterkrankungen von Organen und Systemen</u> j. Serum-ALT oder -AST über dem 2-fachen des oberen Normbereichs k. Serumkreatinin ≥ 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen **oder** geschätzte Kreatinin-clearance < 60 ml/min l. Mehr als 0,5 mg Albumin pro mg Kreatinin im Urin auf m. Triglyzeridwert (TG) > 600 mg/dl (6,78 mmol/l) n. TSH < 0,100 µU/ml bzw. > 15 µU/ml o. TSH ≥ 6 µU/ml, jedoch ≤ 15 µU/ml und Patient ist nicht bereit, eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen zu beginnen bzw.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		anzupassen, um bei **Visite 3** ein TSH > 6 µU/ml zu vermeiden. p. Zirrhose, aktive Lebererkrankung oder symptomatische Erkrankung der Gallenblase. q. Chronischen Myopathie oder progressive neurologische oder neuromuskuläre Erkrankung r. Akutes Koronarsyndrom, Eingriff an den Koronararterien, Schlaganfall oder transiente ischämische neurologische Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten s. Neue Anzeichen oder sich verstärkende Symptome einer koronaren Herzkrankheit. in den vergangenen 3 Monaten t. Schwere periphere vaskuläre Erkrankung. u. Behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz **oder** Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV v. Der Patient ist HIV-positiv. w. Klinisch bedeutsame hämatologische Erkrankung x. Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte **Weitere Kriterien** y. Der Patient weist einen BMI < 20 kg/m^2 oder > 43 kg/m^2 auf. z. Der Patient ist nicht gewillt, sich an Einschränkungen bezüglich des Alkoholkonsums zu halten. aa. Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 3 Jahren. bb. Beim Patienten liegen andere Umstände oder Behandlungen vor, die nach Meinung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Studiensponsors ein Risiko für den Patienten darstellen könnten oder bei denen eine Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre. cc. Eingeschränkte Geisteskraft oder andere Gründe, die ein Befolgen der Studienanforderungen erschweren. dd. Positiver Schwangerschaftstest. **Bei Visite 2** ee. Der Patient ist männlich mit einem Hämoglobin < 11 g/dl (110 g/l) bzw. weiblich mit einem Hämoglobin < 10 g/dl (100 g/l). ff. Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes, bestätigt durch ein C-Peptid ≤ 0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). gg. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose FPG > 270 mg/dl (14,99 mmol/l). • hh. Virushepatitis (Hepatitis B oder C) ii. Klinisch signifikante Anomalität des EKGs, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem erhöhten Risiko durch die Studienteilnahme aussetzen würde oder die darauf hinweist, dass bei **Visite 1** die Ausschlusskriterien "r", "s" oder "u" erfüllt sind. **Bei Visite 3** jj. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		> 270 mg/dl (14,99 mmol/l). ll. Wiederholungsmessung TSH > 6 µU/ml. mm. Der Patient erhält Schilddrüsenhormone und die Dosis ist nicht über mindestens 5 Wochen vor **Visite 3** stabil. nn. Wiederholungsmessung TG > 600 mg/dl. oo. Systolischer Blutdruck > 165 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 95 mm Hg. pp. Positiver Schwangerschaftstest. **Bei Visite 4** qq. Fingerstick-Glukose < 110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder > 270 mg/dl (14,99 mmol/l). rr. Positiver Schwangerschaftstest. ss. Veränderungen der lipidsenkenden Medikation in den 4 Wochen vor **Visite 4** tt. Klinisch signifikante Veränderungen von Laborwerten oder EKG, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten einem erhöhten Risiko durch die Studienteilnahme aussetzen. uu. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte während der Run-in Phase-Phase eine neue Behandlung oder Medikation, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	178 Studienzentren in 36 Länder (USA, Puerto Rico, Hongkong, Neuseeland, Österreich, Kolumbien, Peru, Finnland, Australien, Litauen, Ungarn, Belgien, Polen, Norwegen, Schweiz, Argentinien, Mexiko, Spanien, Malaysia, Großbritannien, Südafrika, Brasilien, Tschechien, Schweden, Taiwan, Chile, Singapur, Dänemark, Frankreich, Philippinen, Kroatien, Italien, Türkei, Niederlande, Portugal, Deutschland)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Wash out & dose-stable period (Metformin-Monotherapie ≥ 1500 mg/Tag): ≥ 6 Wochen Placebo-Run-in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 104 Wochen Metformin in einer Dosis von mindestens 1.500 mg/Tag in Kombination mit Sitagliptin 100 mg/Tag (orale Einzeldosis) oder mit Glipizid 5 – 20 mg/Tag Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥ 110 mg/dl (6.11 mmol/l) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥ 110 mg/dl (6.11 mmol/L) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung). Die Maximaldosis war 20 mg/Tag.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 52. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: - FPG - Nüchtern-Proinsulin - Nüchterninsulin - Verhältnis von Nüchtern-Proinsulin zu Nüchterninsulin - HOMA-β - HOMA-IR - QUICKI Erreichen der HbA1c-Zielwerts nach 52 und 104 Wochen (<6,5 % bzw. < 7,0 %) Untergruppe von Patienten, die eine standardisierte Testmahlzeit in den Wochen 52 und 104 erhielt: Veränderungen zur Ausgangssituation der Nüchtern- und der postprandialen (2 h) Konzentrationen von Blutzucker, Insulin und C-Peptid, des Anstiegs des Blutzuckers nach 2 h im Vergleich zum Nüchternwert vor der Testmahlzeit, und von Blutzucker-, Insulin- und C-Peptid-Gesamt-AUC sowie -AUC-Anstieg im Vergleich zum Wert zu Beginn der Mahlzeit errechnet. Bestimmt wurde auch die Veränderung des Verhältnisses der Insulin-AUC zur Blutzucker-AUC im Vergleich zum Ausgangswert. **Sicherheitszielkriterien** - Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.- Unerwünschte Ereignisse - Körpergewicht, - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Laborparameter - Hüftumfang - Vitalzeichen - EKG **Qualitätssicherung der Daten** Weltweit vom Studiensponsor durchgeführte klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, wie sie von Firmen- und Abteilungs-SOPs (Standard Operating Procedures) festgelegt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Qualitätskontrollmaßnahmen sind integraler Bestandteil sämtlicher klinischer Studienaktivitäten und werden von den Mitarbeitern ausgeführt, die für die tatsächliche Studiendurchführung verantwortlich sind. Zu diesen Maßnahmen gehören unter anderem On-Site-Monitoring, Berichten unerwünschter Ereignisse, Überprüfung klinischer Studiendaten der Patienten und entsprechender Datenbanken sowie der Review klinischer und regulatorischer Dokumente. Maßnahmen der Qualitätssicherung werden organisatorisch unabhängig von der Qualitätskontrolle durchgeführt. Im Rahmen eines etablierten und umfassenden Programms führt die Abteilung für Qualitätssicherung regelmäßig Audits der angewendeten Qualitätskontrollmaßnahmen durch, um ein Einhalten der entsprechenden Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie von Firmenrichtlinien und -prozeduren sicherzustellen. Solche Audits umfassen unter anderem eine Bewertung der Effizienz von Monitoring, Datenmanagement, Berichten unerwünschter Ereignisse und des Reviews klinischer und regulatorischer Dokumente. Für die Studie wurden Prüfarzttreffen durchgeführt, um alle Studienmaßnahmen und die Verantwortlichkeiten der Prüfer nach GCP vorzustellen. Bei jedem Treffen wurde die Studiendurchführung erklärt und es wurden Anweisungen bereitgestellt, um die Genauigkeit und Konsistenz der Datenerhebung sicherzustellen. Ein Zentrallabor wurde eingesetzt, um die Analysen der Laborwerte in allen Studienzentren zu vereinheitlichen. Darüber hinaus wurde auch ein zentrales Diagnosezentrum für die Auswertung der EKGs verwendet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fallzahl von 500 Patienten pro Studienarm: - Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 in der Per-Protocol-Population. - Die Gruppengröße von 375 Patienten führt zu einer Power von > 96 %, um für eine Grenze von Δ(HbA1c) = 0,3 % und einer Standardabweichung von 1,1 % Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Unterschied zwischen Sitagliptin und Glipizid maximal 0,2 % beträgt. - Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 25 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der primäre Studienzeitpunkt war nach 52 Wochen. Die Auswertung zu diesem Zeitpunkt umfasste alle primären und sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitszielkriterien, um einen Studienbericht für die Zulassungsunterlagen zu erstellen. Patienten sowie Personal am Studienzentrum blieben hinsichtlich der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet bis alle Patienten die Studie beendet hatten (Woche 104). Gründe, die zum Studienabbruch führten konnten: a. Patient zieht die Einwilligung zurück oder verlangt den Abbruch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Studienteilnahme. b. Hypoglykämie c. Hyperglykämie d. Erhöhung von ALT/AST, wie im Prüfplan definiert e. Serumkreatinin konsistent ≥1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Frauen bzw. geschätzte Kreatininclearance < 60 ml/min f. Medikation, die im Prüfplan als nicht zulässig klassifiziert ist. g. Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, bei dem der Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. h. Schwangerschaft. i. Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderungen des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben. Wenn ein Patient die Einnahme der Studienmedikation abbrach, wurde eine sogenannte Studienabbruch-Visite (Discontinuation Visit) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In dieser Studie war keine Stratifizierung vorgesehen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten sequenziell die nächste im Studienzentrum verfügbare Allokationsnummer und begannen die doppelblinde Behandlungsphase, mit Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu Sitagliptin 100 mg oder zu Glipizid 5 mg. Der Allokationsplan wurde per Computer generiert; die Allokationsnummern wurden den Patienten mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Zuteilung der Allokationsnummern erfolgte bei **Visite 3/Tag 1**. Jeder Studienteilnehmer konnte nur eine einzige Allokationsnummer erhalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfärzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die Allokationsnummern (AN) des Patienten mitgeteilt. Die Fläschchen mit der Studienmedikation, die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden /	Patienten sowie Personal am Studienzentrum blieben hinsichtlich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet bis alle Patienten die Studie beendet hatten (Woche 104). Das Personal des Studiensponsors blieb gegenüber der Gruppenzuordnung bis Woche 52 verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte, maskierte Zuordnung der AN zu den Behandlungsgruppen sichergestellt sowie dadurch, dass die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen identisch erschien.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** <u>Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 52:</u> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und HbA1c-Ausgangswert. - A priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach Woche 52: $\delta = 0,3$ % - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: All Patients Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Primärer Analysezeitpunkt: 52 Wochen. - Sekundärer Analysezeitpunkt: 104 Wochen. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** <u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Verhältnis von Nüchtern-Proinsulin zu Nüchterninsulin, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI:</u> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (kein Antidiabetikum, orale Monotherapie, orale Kombinationstherapie mit Metformin) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: All Patients Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen <u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts (< 6,5 % bzw. < 7,0 %):</u> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population (PP-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Population) - Sekundäre Analysepopulation: All Patients Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen. **Sicherheitszielkriterien** <u>Symptomatische Hypoglykämien:</u> - Hazard Ratios mittels komplementärer Log-Log-Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten für den 52-Wochenzeitraum berechnet (wurden vor Entblindung der Daten am 19.05.2006 in Analyseplänen konfirmatorisch festgelegt). - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen <u>Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</u> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils; - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen <u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: Körpergewicht, Laborparameter, Hüftumfang, Vitalzeichen, EKG:</u> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (kein Antidiabetikum, orale Monotherapie, orale Kombinationstherapie mit Metformin) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums; Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori definierte Subgruppenanalysen für das Zielkriterium Symptomatische Hypoglykämien nach Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) und Geschlecht**.**
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-13 am Ende des Dokuments.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	**Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** - 588 Patienten wurden randomisiert - 576 Patienten erhielten Sitagliptin - Per-Protocol-Population: 382 Patienten (52 Wochen); 248 Patienten (104 Wochen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	- All Patients Treated-Population: 576 Patienten - All Patients as Treated-Population: 576 Patienten **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20 mg)** - 584 Patienten wurden randomisiert - 559 Patienten erhielten Glipizid - Per-Protocol-Population: 411 Patienten (52 Wochen); 256 Patienten (104 Wochen) - All Patients Treated-Population: 559 Patienten - All Patients as Treated-Population: 584 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten nach 104 Wochen: **Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg)** - Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 25) - Unerwünschtes Laborereignis (N = 10) - Mangelnde Wirksamkeit (N = 180) - Fehlende Follow-up Daten (N = 25) - Patient verzogen (N = 6) - Widerruf der Einwilligung (N = 28) - Abbruchkriterien lt. Prüfplan (N = 29) - Verletzung des Prüfplans (N = 13) - Prüfzentrum geschlossen (N = 2) - Abbruch aus anderen Gründen (N = 15) **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20 mg)** - Unerwünschtes klinisches Ereignis (N = 29) - Unerwünschtes Laborereignis (N = 7) - Mangelnde Wirksamkeit (N = 162) - Fehlende Follow-up Daten (N = 15) - Patient verzogen (N = 2) - Widerruf der Einwilligung (N = 38) - Abbruchkriterien lt. Prüfplan (N = 30) - Verletzung des Prüfplans (N = 12) - Prüfzentrum geschlossen (N = 2) - Abbruch aus anderen Gründen (N = 23)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 26. Oktober 2004 in die Studie eingeschlossen. Am 15. Mai 2007 verließ der letzte Patient die Studie. Eine telefonische Nachkontrolle wurde 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation vorgenommen, um eventuelle Unerwünschte Ereignisse abzufragen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AN:Allokationsnummern; ANCOVA: Analysis of Covariance; APT: All Patients Treated; APaT: All Patients as Treated; AST Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area Under the Curve; BMI: Body Mass Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EKG: Elektrokardiogramm; FPG: Fasting plasma glucose; GCP: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis); Praxis; HbA1c: Hämoglobin A1c; HIV Humanes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Immundefiziens-Virus; HOMA-β: Homeostatic Model Assessment β-Cell Function; HOMA-IR Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance; IVRS Interactive Voice Response System; NYHA: New York Heart Association; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; SOP: Standard Operating Procedures; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TG: Triglyzeridwert; TSH Thyreoidea-stimulierendes Hormon		

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

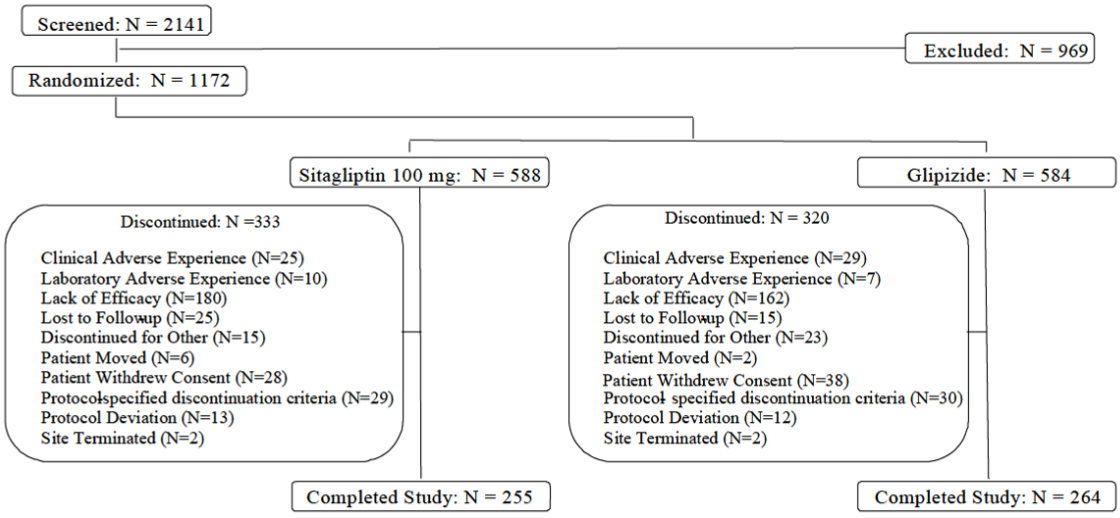


Abbildung 4-13: Flow-Chart zur Studie P024

Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P803

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin (Dosis mindestens 1.500 mg/Tag) waren die primären Studienziele: 1) Bewertung der Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid auf den HbA1c-Wert nach 30 Wochen. 2) Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid. Die sekundären Studienziele waren die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid auf 1. die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. das Körpergewicht 3. die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose) 4. den Anteil der Patienten, die HbA1c-Zielwerte erreichen (< 6,5 %; < 7,0 %). Die primären Studienhypothesen waren: 1. Nach einer Behandlung über 30 Wochen ist die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die Sitagliptin erhalten haben, nichtunterlegen gegenüber der Veränderung bei Patienten, die Glimepirid erhalten haben. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. Die sekundären Studienhypothesen waren: 1. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glimepirid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen zur Folge haben. 2. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glimepirid eine geringere Gewichtszunahme gegenüber dem Ausgangswert zur Folge haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Aktivkontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie. Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder Glimepirid (1 - 6 mg pro Tag).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Bei der Auswertung des Anteils der Patienten, die in Woche 30 die HbA1c-Zielwerte erreichten, wurden außer der Berechnung der Odds Ratios mithilfe der logistischen Regression zusätzlich die 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) für die Unterschiede der Häufigkeiten und die relativen Risiken nach der Methode von Miettinen und Nurminen bzw. mit dem Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH-)Test berechnet. • Zusätzlich zur geplanten Auswertung der EQ-5D-Ergebnisse in der PP-Population wurde auch eine Auswertung in der FAS-Population durchgeführt. • Subgruppenauswertungen nach Rasse wurden für die Kategorien weiß,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		schwarz, asiatisch und andere durchgeführt, d.h. die Kategorie hispanisch entfiel, da diese als ethnische Zugehörigkeit anstelle von Rasse dokumentiert wurde. Der Prüfplan versäumte versehentlich die Berücksichtigung des Interaktionsfaktors Studienland im RM-ANCOVA-Modell. Der Faktor Studienland wurde in die Auswertung aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1 (Screening-Visite)** 1. Der Patient leidet an T2DM. 2. Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt. 3. Der Patient erhält, bei unzureichender Blutzuckereinstellung (HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %), eine stabile Dosis Metformin und wird diese voraussichtlich auch beibehalten (mindestens 1.500 mg/Tag über mindestens 12 Wochen). 4. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu. 5. Das Eintreten einer Schwangerschaft beim Patienten is hochgradig unwahrscheinlich. 6. Der Patient ist männlich oder eine Frau, bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist. **Bei Visite 3** 7. Der Patient zeigt eine Compliance ≥ 85 % mit den einfachblinden Placebotabletten während der Run-in Phase. **<u>Ausschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1** <u>Glukosemetabolismus und Kriterien für eine Behandlung</u> 1. Typ-1-Diabetes mellitus oder Keto-azidose in der Anamnese. ODER Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes, bestätigt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durch ein C-Peptid < 0,7 ng/ml (< 0,23 nmol/l). 2. **Insulinbedarf** in den vergangenen 12 Wochen Insulin. <u>Patienten, die bestimmte Therapien benötigen</u> 3. Innerhalb der vergangenen 12 Wochen: DPP-4-Inhibitor, einem Sulfonylharnstoff, einem Meglitinid, Biguaniden außer Metformin, α-Glukosidaseinhibitoren, GLP-1-Mimetika (z. B. Exenatid), PPARγ-Agonisten oder Insulin. 4. Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber beliebigen Sulfonylharnstoffen 5. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion 6. Medikation zur Körpergewichtsreduktion 7. Kortikosteroide 8. Immunosuppressiva/Immunmodulatoren 1. in den vergangenen 30 Tagen chirurgischer Eingriff durchgeführt oder eine größere Operation geplant. 2. in den vergangenen 8 Wochen eine Studienmedikation erhalten <u>Begleiterkrankungen von Organen und Systemen</u> 3. Serum-ALT oder -AST über dem 2-fachen des oberen Normbereichs 4. Serumkreatinin ≥ 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen **oder** geschätzte Kreatinin-clearance < 60 ml/min 5. unzureichend eingestellter Hypertonus (d.h. systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 90 mm Hg). 6. Triglyzeridwert (TG) > 500 mg/dl (5,65 mmol/l) auf. 7. TSH außerhalb des Normalbereichs des Labors 8. Der Patient hat eine Zirrhose oder eine aktive Lebererkrankung (außer einer Fettleber). 9. Akutes Koronarsyndrom, Eingriff an

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		den Koronararterien, Schlaganfall oder transiente ischämische neurologische Erkrankung in den vergangenen 12 Wochen 10. Schwere periphere vaskuläre Erkrankung. 11. Behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz oder es liegen lt. offiziellem Labelling im Studienland andere Kontraindikationen für die Anwendung von Metformin vor. 12. Der Patient ist HIV-positiv. 13. Der Patient leidet an einer klinisch bedeutsamen hämatologischen Erkrankung. 14. Positiver Schwangerschaftstest. Der Patient hat eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte. **Bei Visite 2 (2 Wochen vor Randomisierung)** 15. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder > 240 mg/dl (13,33 mmol/l) **Bei Visite 3** 16. Der Patient weist im Zentrum eine Fingerstick-Glukose < 110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder > 240 mg/dl (13,33 mmol/l) auf. 17. Positiver Schwangerschaftstest. **Weitere Kriterien** 18. Der Patient weist einen Body Mass Index (BMI) < 20 kg/m^2 oder > 40 kg/m^2 auf. 19. Der Patient ist nicht gewillt, sich an Einschränkungen bezüglich des Alkoholkonsums zu halten. 20. Der Patient verwendet zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Mode- bzw. illegale Drogen oder hat in der jüngeren Vergangenheit (innerhalb des letzten Jahres) Alkohol oder Drogen missbraucht oder war davon abhängig. 21. Beim Patienten liegen andere Umstände

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Behandlungen vor, die nach Meinung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Studiensponsors ein Risiko für den Patienten darstellen könnten oder bei denen eine Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre. 22. Eingeschränkte Geisteskraft oder andere Gründe, die ein Befolgen der Studienanforderungen erschweren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	109 Studienzentren in 22 Länder (Schweiz, Kolumbien, Panama, Costa Rica, Dänemark, Österreich, Deutschland, Peru, Republik Korea, Frankreich, Italien, Spanien, Guatemala, Brasilien, Neuseeland, Chile, Malaysia, Indien, Polen, Ecuador, Mexiko, Großbritannien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Placebo-Run-in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 30 Wochen Metformin in einer Dosis von mindestens 1.500 mg pro Tag (orale Einzeldosis) in Kombination mit Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder mit Glimepirid (1 - 6 mg pro Tag) Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosiserhöhungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden. Patienten, bei denen unter Glimepirid 1 mg weiterhin hypoglykämische Episoden auftraten, sollten die Behandlung mit Glimepirid/Glimepirid-Placebo unterbrechen. Patienten, bei denen Hypoglykämien auftraten, konnten ohne Glimepirid/Glimepirid-Placebo in der Studie verbleiben, solange keine Abbruchkriterien erfüllt waren. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Glimepirid/Glimepirid-Placebo sollte die Dosiserhöhung nicht über die Dosis hinaus erfolgen, bei der ursprünglich die Hypoglykämie aufgetreten war.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30: - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) - FPG - Triglyzeride (mg/dl) - LDL-C (mg/dl) - HDL-C (mg/dl) - Total Cholesterol (mg/dl) - Non-HDL-C (mg/dl) - Triglyzerid/HDL-C Verhältnis Erreichen der HbA1c-Zielwerts nach 30 Wochen(< 6,5 % bzw. < 7,0 %) **Sicherheitszielkriterien** - Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.- Unerwünschte Ereignisse **Qualitätssicherung der Daten** Weltweit vom Studiensponsor durchgeführte klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, wie sie von Firmen- und Abteilungs-SOPs (Standard Operating Procedures) festgelegt werden. Qualitätskontrollmaßnahmen sind integraler Bestandteil sämtlicher klinischer Studienaktivitäten und werden von den Mitarbeitern ausgeführt, die für die tatsächliche Studiendurchführung verantwortlich sind. Zu diesen Maßnahmen gehören unter anderem On-Site-Monitoring, Berichten unerwünschter Ereignisse, Überprüfung klinischer Studiendaten der Patienten und entsprechender Datenbanken sowie der Review klinischer und regulatorischer Dokumente. Maßnahmen der Qualitätssicherung werden organisatorisch unabhängig von der Qualitätskontrolle durchgeführt. Im Rahmen eines etablierten und umfassenden Programms führt die Abteilung für Qualitätssicherung regelmäßig

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Audits der angewendeten Qualitätskontrollmaßnahmen durch, um ein Einhalten der entsprechenden Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie von Firmenrichtlinien und -prozeduren sicherzustellen. Solche Audits umfassen unter anderem eine Bewertung der Effizienz von Monitoring, Datenmanagement, Berichten unerwünschter Ereignisse und des Reviews klinischer und regulatorischer Dokumente. Ein Prüfarzttreffen wurde durchgeführt, um alle Studienmaßnahmen und die Verantwortlichkeiten der Prüfer nach GCP vorzustellen. Bei diesem Treffen wurde die Studiendurchführung erklärt und es wurden Anweisungen bereitgestellt, um die Genauigkeit und Konsistenz der Datenerhebung sicherzustellen. Ein Zentrallabor wurde eingesetzt, um die Analysen der Laborwerte in allen Studienzentren zu vereinheitlichen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienstart.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fallzahl von 525 Patienten pro Studienarm: - Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 30 in der Per-Protocol-Population. - Die Gruppengröße von 425 Patienten führt zu einer Power von mindestens 90 %, um für eine Grenze von Δ(HbA1c) = 0,4 % und einer Standardabweichung von 0,9 % Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Unterschied zwischen Sitagliptin und Glimepirid maximal 0,2 % beträgt. - Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 15 – 20 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie waren keine Zwischenauswertungen vorgesehen. Gründe, die zum Studienabbruch führten konnten: a. Widerruf der Einwilligung oder Patient verlangt den Abbruch der Studienteilnahme. b. Hypoglykämie c. Hyperglykämie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		d. Erhöhung von ALT/AST, wie im Prüfplan definiert e. Serumkreatinin konsistent ≥ 1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Frauen bzw. geschätzte Kreatininclearance < 60 ml/min f. Patient benötigt eine Medikation, die im Prüfplan als nicht zulässig klassifiziert ist g. Schwangerschaft h. Jeder medizinische Zustand, bei dem Metformin lt. offiziellem Labelling im Studienland kontraindiziert ist. i. Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderungen des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben. Wenn ein Patient die Einnahme der Studienmedikation abbrach, wurde eine sogenannte Studienabbruch-Visite (Discontinuation Visit) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Studienland stratifiziert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten sequenziell die nächste im Studienzentrum verfügbare Allokationsnummer und begannen die doppelblinde Behandlungsphase, mit Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu Sitagliptin 100 mg oder zu Glimepirid 1 mg. Der Allokationsplan wurde per Computer generiert; die Allokationsnummern wurden den Patienten mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Patienten wurden nach Studienland stratifiziert. Die Zuteilung der Allokationsnummern erfolgte bei **Visite 3/Tag 1**. Jeder Studienteilnehmer konnte nur eine einzige Allokationsnummer erhalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Die Prüfärzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	wurde den Studienärzten die AN des Patienten mitgeteilt. Die Fläschchen mit der Studienmedikation, die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten und Personal am Studienzentrum sowie das Personal des Studiensponsors waren während der Studienphase gegenüber der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Patienten sichergestellt sowie dadurch, dass die Medikation, die an die Behandlungsgruppen verteilt wurde, identisch erschien.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland), und HbA1c-Ausgangswert. - A priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach 30 Wochen: $\delta = 0,4$ % - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30: Visuelle Analogskala des EQ-5D, FPG, Triglyzeride (mg/dl), LDL-C (mg/dl), HDL-C (mg/dl), Total Cholesterol (mg/dl), Non-HDL-C (mg/dl), Triglyzerid/HDL-C Verhältnis:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. <u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts nach 30 Wochen (< 6,5 % bzw. < 7,0 %)</u> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. **Sicherheitszielkriterien** <u>Symptomatische Hypoglykämien:</u> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils - Hazard Ratios mittels komplementärer Log-Log-Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten für den 52-Wochenzeitraum berechnet (wurden vor Entblindung der Daten am 06.11.2009 in Analyseplänen konfirmatorisch festgelegt). - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population). <u>Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</u> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population). <u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: Körpergewicht, Laborparameter, Vitalzeichen:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums; Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. - Analysepopulation: All Patients as Treated-Population (APaT-Population).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori definierte Subgruppenanalysen: Veränderung des HbA1c-Wertes - Land - HbA1c-Ausgangswert (< oder ≥ Median) - Geschlecht - Rasse (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) - Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino oder nicht) - Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre - Body Mass Index (Ausgangswert): > oder ≤ Median - Zeit seit der Diagnose eines Diabetes: > oder ≤ mediane Zeit seit der Diagnose eines Diabetes bei Studienbeginn Symptomatische Hypoglykämien - Geschlecht Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-14 am Ende des Dokuments.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** - 516 Patienten wurden randomisiert - 516 Patienten erhielten Sitagliptin - Per-Protocol-Population: 443 Patienten - Full-Analysis-Set-Population: 509 Patienten - All Patients as Treated-Population: 516 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppe Glimepirid - 519 Patienten wurden randomisiert - 518 Patienten erhielten Glimepirid - Per-Protocol-Population: 436 Patienten - Full-Analysis-Set-Population: 509 Patienten - All Patients as Treated-Population: 518 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten nach 30 Wochen: **Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** - Unerwünschtes Ereignis (N = 11) - Mangelnde Wirksamkeit (N = 5) - Fehlende Follow-up Daten (N = 9) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 3) - Verletzung des Prüfplans (N = 2) - Studienabbruch durch Patient (N = 11) - Abbruch aus anderen Gründen (N = 7) **Behandlungsgruppe Glimepirid** - Unerwünschtes Ereignis (N = 3) - Mangelnde Wirksamkeit (N = 4) - Fehlende Follow-up Daten (N = 9) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 4) - Verletzung des Prüfplans (N = 3) - Studienabbruch durch Patient (N = 16) - Abbruch aus anderen Gründen (N = 12)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 3. Juni 2008 in die Studie eingeschlossen. Am 27. Oktober 2009 verließ der letzte Patient die Studie. Eine telefonische Nachkontrolle wurde 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation vorgenommen, um eventuelle Unerwünschte Ereignisse abzufragen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AN:Allokationsnummern; ANCOVA: Analysis of Covariance; APT: All Patients Treated; APaT: All Patients as Treated; AST Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CMH-Test: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); FAS: Full Analsis Set; FPG: Fasting plasma glucose; GCP: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis); GLP-1: Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon; HbA1c: Hämoglobin A1c; HDL-C: High-density lipoprotein – cholesterol; HIV Humanes Immundefiziensvirus; IVRS Interactive Voice Response System; KI: Konfidenz Intervall; LDL-C: Low-density lipoprotein – cholesterol; PPARγ-Agonisten: Peroxisome Proliferator Activated Receptor delta Agonisten; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; RM-ANCOVA Modell: Repeated Measures Analysis of covariance SOP: Standard Operating Procedures; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus TG: Triglyzeridwert; TSH Thyreoidea-stimulierendes Hormon

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

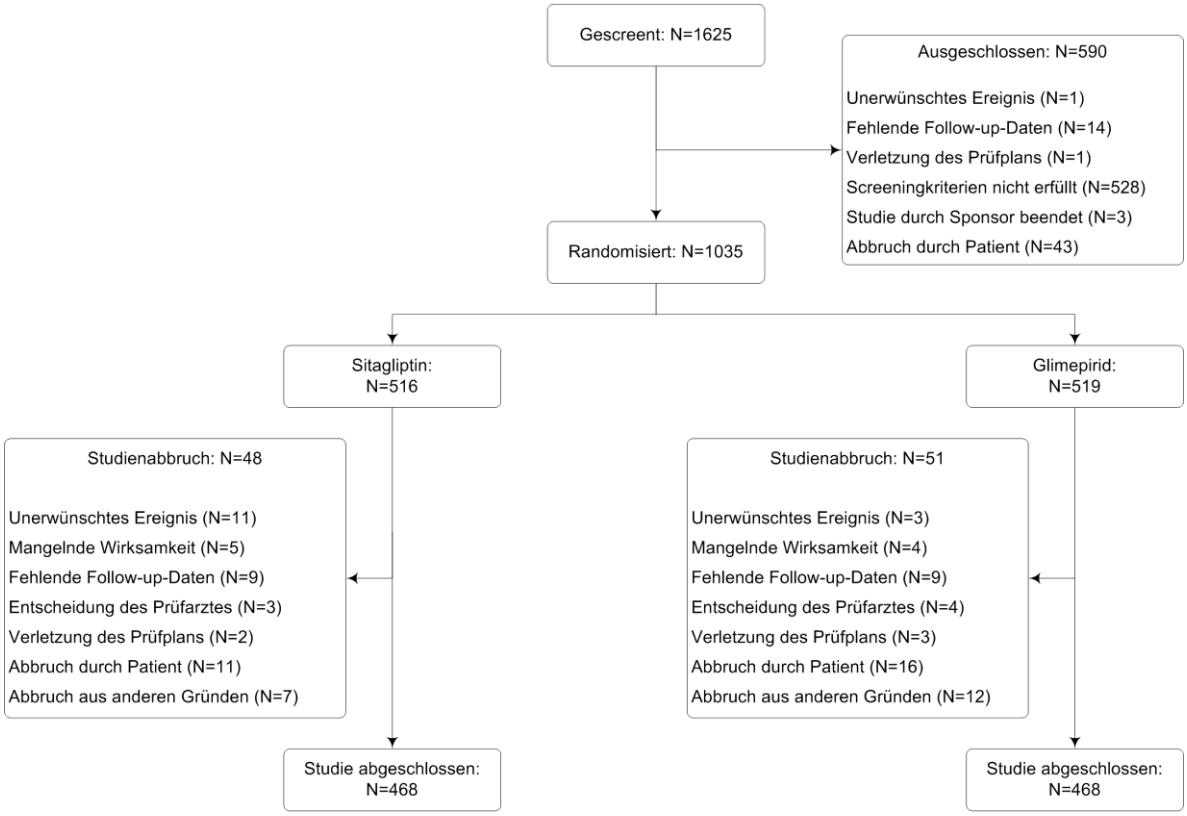


Abbildung 4-14: Flow-Chart zur Studie P803

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HARMONY 3[23]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Albiglutid in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin plus Sitagliptin oder Metformin plus Glimepirid oder Metformin plus Placebo, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. **Primäres Studienziel:** Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 104. **Sekundäre Studienziele** (zu definierten Zeitpunkten): − Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf − Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert bis Woche 104 − Weitere Messgrößen zur Blutzuckerkontrolle: o Nüchternblutzucker im zeitlichen Verlauf o Zeit bis zum hyperglykämischen Notfall o Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 6,5 %, < 7,0 %, und < 7,5 % − Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Parallelgruppen Studie Zuteilungsverhältnis: 3:3:3:1 (Albiglutid : Sitagliptin : Glimepirid : Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Originalprotokoll (vom 8. Dezember 2008) wurde einmal geändert. Protokolländerung 01 (vom 7. August 2009) diente zur Klärung von Abschnitten des Protokolls und zur genaueren Definition von Aktivitäten im Rahmen der Studie. Änderungen bezüglich der Ein-/Ausschlusskriterien: Metformin konnte nicht nur als nicht-retardiertes sondern auch als retardiertes Metformin eingenommen werden (da sich in Studien eine ähnliche Wirksamkeit bei einer vergleichbaren Gesamtdosis sowie ähnlicher oder verbesserter Toleranz gezeigt hat)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** − Patienten (nicht schwanger oder stillend) ≥ 18 Jahre mit diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckerkontrolle während ihrer aktuellen Metforminbehandlung unzureichend war

[23] Die Referenz des CONSORT-Statements lautet: GlaxoSmithKline (GSK). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Albiglutid (Eperzan®). Modul 4 B. Stand: 29.09.2014. Zugriff am: 19.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-660/2014-09-29_Modul4B_Albiglutid.pdf. Das CONSORT-Statement wurde an einigen Stellen adaptiert.

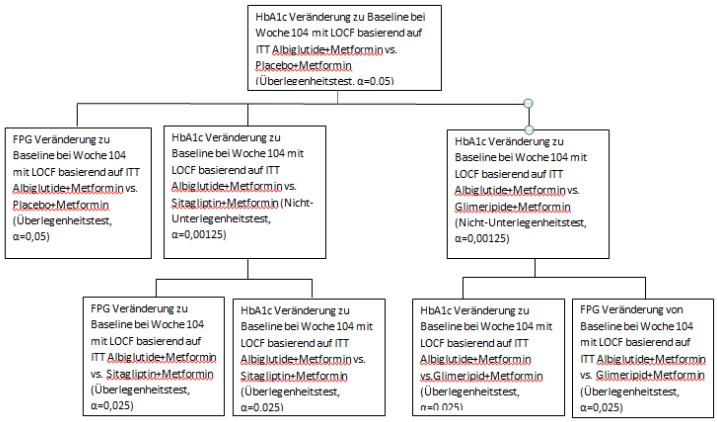
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		− Studienteilnehmer mussten seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening Metformin und seit mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis von ≥ 1.500 mg nicht-retardiertes Metformin erhalten haben − Testpersonen mit einer dokumentierten maximal tolerierten Metformin-Dosis < 1.500 mg konnten ebenfalls eingeschlossen werden, wenn diese Dosis seit mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung stabil war − Innerhalb der 3 Monate vor dem Screening sollte kein Proband länger als 7 aufeinanderfolgende Tage irgendein antidiabetisches außer Metformin erhalten haben − BMI ≥ 20 kg/m^2 und ≤ 45 kg/m^2 − HbA1c zwischen 7,0 % und 10,0 % (einschließlich), (Visite 5 / Woche 1) − Nüchtern- C-Peptid ≥ 0,8 mg/ml (≥ 0,26nmol/l) (Ausgangswert) − Kreatinin-Clearance > 60 ml/min (mit Cockcroft-Gault- Formel bestimmt) (Ausgangswert) − Hämoglobin ≥ 11 g/dl (≥ 110 g/l) für Männer und ≥ 10 g/dl (≥ 100 g/l) für Frauen (Ausgangswert) − Normaler TSH-Spiegel (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) oder klinisch euthyreot **<u>Ausschlusskriterien:</u>** − Krebserkrankung in der Vorgeschichte − Behandelte diabetische Gastroparese − Bestehende, symptomatische Gallenerkrankung oder anamnestisch Pankreatitis − Signifikante gastrointestinale Operation − Kürzliche, klinisch relevante kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung − Zusätzliche Ausschlusskriterien für Screening- oder Ausgangswerte von Gesamtbilirubin, Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Amylase, Lipase, oder Nüchtern-Triglyzeride **<u>Außerdem:</u>** − Erforderliche HbA1c-Werte mussten vor Randomisierung bestätigt sein. − Bei Probanden mit erhöhter Amylase mussten die Werte der pankreas-spezifischen Isoenzymfraktionen bestätigt sein, um eine Erhöhung der Lipase auszuschließen. − Bei Probanden mit frequenzkorrigierter QT-Zeit (QTc) (Fridericia) > 470 Millisekunden an Screening konnten 3 wiederholte EKG-Messungen durchgeführt werden; Studieneinschluss war möglich, wenn der Durchschnitt der 6 Werte bei ≤ 470 Millisekunden liegt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 289 Zentren in 10 Ländern: − USA (233 Zentren) − Mexiko (16 Zentren) − Südafrika (10 Zentren) − Peru (6 Zentren) − Russland (6 Zentren) − Philippinen (5 Zentren) − Vereinigtes Königreich (5 Zentren)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		− Deutschland (4 Zentren) − Hong Kong (3 Zentren) − Spanien (1 Zentrum) 2 Zentren in USA und 1 Zentrum in Mexiko wurden aus Gründen wiederholter Nichteinhaltung von GCP/ICH-Richtlinien durch GSK geschlossen. Die Patienten wurden nicht zu anderen Zentren transferiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden im Verhältnis: 3:3:3:1 zu einer der folgenden vier Behandlungsgruppen zugeordnet: − Albiglutid + Metformin **Metformin ≥ 1.500 mg täglich** + **Albiglutid 30 mg (bei Bedarf maskierte Dosisanpassung auf 50 mg ab Woche 4 post-Randomisierung) wöchentlich** + Sitagliptin Placebo täglich + Glimepirid Placebo täglich − Sitagliptin + Metformin **Metformin ≥ 1.500 mg täglich** + **Sitagliptin 100 mg täglich** + Albiglutid Placebo wöchentlich + Glimepirid Placebo täglich − Glimepirid + Metformin **Metformin ≥ 1.500 mg täglich** + **Glimepirid 2 mg (4 mg bei Bedarf ab Woche 4 post-Randomisierung) täglich** + Albiglutid Placebo wöchentlich + Sitagliptin Placebo täglich − Placebo + Metformin **Metformin ≥ 1.500 mg täglich** + Albiglutid Placebo wöchentlich + Sitagliptin Placebo täglich + Glimepirid Placebo täglich − Albiglutid wurde mittels eines Injektors vom Patienten selbständig subkutan in das Abdomen injiziert (abwechselnd rechte oder linke Seite). Die 2-Kammer-Kartusche enthielt entweder lyophilisertes Albiglutid oder Placebo. Der Injektor gab entweder 30 mg oder 50 mg des Prüfpräparats oder Placebo in einem 0,5 ml Injektionsvolumen ab. − Sitagliptin wurde als 100 mg-Tablette abgegeben − Glimepirid wurde als 2 mg- oder 4 mg-Kapsel abgegeben − Metformin, welches vom Studienleiter verordnet wurde, war nicht verblindet. Die Dosis betrug ≥ 1.500 mg täglich, es sei denn, es bestand eine Intoleranz und die maximal verträgliche Dosis lag bei < 1.500 mg täglich. Die Probanden fuhren über die gesamte Studie mit Metformin in der bisherigen Dosierung fort. − Im Falle eines hyperglykämischen Notfalls nach vordefinierten Kriterien erfolgte Dosistitration der Studienmedikation oder Zugabe von sog. Notfall-Medikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika; außer anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid sowie DPP-4-Inhibitor Sitagliptin) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie. Nach Beendigung der Notfallmedikation fuhren die Patienten mit der randomisierten Studienmedikation bis zum Ende der Studie fort. Dosierung von Albiglutid: Die Studie enthielt eine Albiglutid-Behandlung mit Aufdosierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf 50 mg wöchentlich nach ≥ 4 Wochen in Abhängigkeit von der Wirksamkeit der wöchentlichen 30 mg-Dosis.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	4 Studienphasen: Screening (2 Wochen), Run-in/Stabilisierung (4 Wochen), Behandlung (104 Wochen + 52 Wochen), Follow-up ohne Studienmedikation (8 Wochen) Die primären Wirksamkeits- und Sicherheits-Parameter wurden nach Woche 104 erhoben. Die Behandlung wurde zusätzliche 52 Wochen weitergeführt. Danach (Woche 156) erfolgte eine erneute Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit. Mindestbehandlungsdauer waren 2 Jahre. Die Studie wurde bis zu 3 Jahren verblindet durchgeführt. **<u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u>** − Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 104 **<u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien (zu definierten Zeitpunkten):</u>** − Änderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf − Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert bis Woche 104 − Änderung des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf − Anteil der Patienten, die einen HbA1c-Wert < 6,5 %, < 7,0 %, und < 7,5 % erreichten − Zeit bis zur Hyperglykämie-Notfallmedikation − Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf **<u>Explorative Zielkriterien:</u>** − Inzidenz von hyperglykämischen Notfällen − Änderung des Nüchterninsulins vom Ausgangswert im zeitlichen Verlauf − Biomarker-Daten (C-reaktives Protein [CRP], Adiponektin, Leptin, detailliertes Lipidprofil) − Insulinresistenz und β-Zell Funktion unter Verwendung der entsprechenden HOMA (Homeostatic Model Assessment) Indizes − Albumin/Kreatinin Verhältnis − Pharmakogenetische Probenahmen − Biomarker Probenahmen − Ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung **<u>Sicherheitszielkriterien:</u>** − Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse − Sicherheitsereignisse von besonderem Interesse, wie kardiovaskuläre Ereignisse, hypoglykämische Ereignisse, Pankreatitis, Schilddrüsentumore, unerwünschte gastrointestinale Ereignisse, diabetische Retinopathie, mögliche systemische allergische Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Leber-Ereignisse − Klinische Laborparameter, Vitalzeichen (Blutdruck und Puls),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Elektrokardiogramm (12-Kanal EKG), körperliche Untersuchung – Immunogenität Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee / IDMC) kontrollierte die Daten während der laufenden Studie und überwachte die Sicherheit und Studiendurchführung. Ein unabhängiges Endpunktkommittee (Clinical Endpoint Committee / CEC) begutachtete die kardiovaskulären Ereignisse. Pankreatitis-Ereignisse wurden vom Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) beurteilt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgende Untersuchungen/Messungen wurden mit Protokolländerung 01 (vom 7. August 2009) eingeführt: – Lipase und Amylase an Besuch 5 während der Run-In/Stabilisations-Phase. Dies diente zur Unterstützung des Adjudizierungs-Prozesses im Falle des Auftretens einer Pankreatitis. (Resultate müssen verifiziert sein, bevor der Proband randomisiert wird.) – Calcitonin bei Studienbeginn (Besuch 6) und jährlich während der Studie. Bei einem Calcitonin-Wert > 100 pg/ml sollte die Studienmedikation gestoppt und der Proband weiter beobachtet werden. (Bei Patienten, die sich bei der Protokolländerung bereits in der Studie befanden, wurde der Calcitoninspiegel retrospektiv mit Hilfe der aufbewahrten Proben für die Biomarkeranalyse gemessen). Die klinisch bedeutenden HbA1c-Zielwerte waren < 6,5 %, < 7,0 % und < 7,5 % und nicht, wie im Protokoll vorgesehen ≤ 6,5 %, ≤ 7,0 %, und ≤ 7,5 %. Der Unterschied wurde als nicht klinisch bedeutend erachtet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten etwa 1000 Patienten in die 4 Studienarme im Verhältnis 3:3:3:1 randomisiert werden, mit jeweils 300 Patienten in den Interventionsarmen und 100 Patienten im Placebo-Arm. Teilnahmeberechtigte Probanden wurden stratifiziert nach HbA1c-Wert an Besuch 5 (Woche -1) (< 8,0 % vs. ≥ 8,0 %), Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (Ja/Nein) und Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre). Die Fallzahlplanung basierte auf der erwarteten Power der hierarchischen Teststrategie. Unter der Annahme eines erwarteten Behandlungseffektes von 0,6 % und einer Standardabweichung von 1,2 %, hatte der Vergleich von Albiglutid mit Placebo mindestens 97 % Power unter Verwendung eines 2-seitigen, 2- Stichproben-t -Tests und einem testweisen Signifikanzniveau von 0,05, bei 255 Probanden in der Albiglutid- und 85 Patienten in der Placebo-Gruppe. Es wurde mit einer geringen Anzahl an Lost-to-follow-up-Patienten gerechnet, da alle Probanden bis zum Abschluss der Studie oder dem Widerruf der Einwilligung nachverfolgt werden sollten. Die Stichprobengröße erlaubte in der Größenordnung von 15 % einen Studienabbruch, Verlust der Blutzucker-Erhebungen und Hyper-glykämie-Notfälle, vorausgesetzt dass die Studie 300 Probanden in jeden der 3 aktiven Behandlungsarme und 100 Probanden in die Placebo-Gruppe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisierte. Mit 255 Patienten in jeder aktiven Gruppe hatte jeder der zwei Nichtunterlegenheits-Tests (Albiglutid vs. Sitagliptin und Albiglutid vs. Glimepirid) mindestens 93 % Power, um die Nullhypothese der Unterlegenheit von Albiglutid zu verwerfen, wenn die tatsächliche Überlegenheit von Albiglutid nicht kleiner als 0,1 % war, unter Verwendung einer Nichtunterlegenheits-Margin von 0,3 % und eines 1-seitigen , 2- Stichproben-t -Tests und einem testweisen Signifikanzniveau von 0,0125 (Bonferroni Anpassung für 2 Vergleiche). Bei Signifikanz einer der beiden Nichtunterlegenheits-Hypothesen, hatte die entsprechende Überlegenheits-Hypothese mindestens 93 % Power, wenn die tatsächliche Überlegenheit der Albiglutid-Behandlung nicht kleiner als 0,4 % war, unter Verwendung eines 2-seitigen, 2- Stichproben-t -Test und einem test-weisen Signifikanzniveau von 0,025 (Bonferroni Anpassung für 2 Vergleiche). Durch die Überlegenheits-Hypothesen für die aktiven Komparatoren wurde deshalb eine Studienpower von voraussichtlich mindestens 0,97 × 0,9348 × 0,9348 oder 85,5 % erwartet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 104 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 52 Wochen verblindet fortgesetzt. Nachdem alle Probanden mindestens 2 Studienjahre (104 Wochen) abgeschlossen hatten, wurde für die Einreichung bei der Zulassungsbehörde eine maskierte nicht verblindete Analyse der Daten durchgeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Behandlung wurde über ein Sprachdialogsystem (IVRS) zugewiesen und die Gruppen-Zuteilung erfolgte auf Grundlage eines sequestrierten festen Randomisierungsplans.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HbA1c (< 8,0 % vs. ≥ 8,0 %), Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts (Ja vs. Nein), und Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System / IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die	Nach Erfüllung aller notwendigen Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Studie kontaktierte das Studienpersonal das IVRS, um einen Patienten zu randomisieren und die Lieferung der Studienmedikation zu veranlassen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. a) Die Patienten waren verblindet. b) Das Studienpersonal war bei der Abgabe der Studienmedikation und die Patienten bei der selbständigen Verabreichung verblindet c) Die Prüfärzte, die die Beurteilung der Zielgrößen vornahmen, waren verblindet Die Verblindung wurde durch Randomisierung und identisches Aussehen der Verum- und Placebo-Interventionen erreicht. Metformin wurde vom Studienleiter verordnet und wurde nicht verblindet eingenommen. Die Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit wurden an Woche 104 erhoben. Danach wurde die Studie weitere 52 Wochen fortgesetzt. Nachdem alle Probanden mindestens 2 Studienjahre (104 Wochen) abgeschlossen hatten, wurde für die Einreichung bei der Zulassungsbehörde eine maskierte, nicht verblindete Analyse der Daten durchgeführt. Alle verblindeten und nicht verblindeten statistischen Analysen, die vor Beendigung der 3 Studienjahre stattfanden, wurden von separaten Statistiker-Teams durchgeführt, die nicht bei der Durchführung der Studie involviert waren. Das Studienpersonal blieb weiterhin verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	– Albiglutid wurde mittels eines Injektors selbständig subkutan in das Abdomen injiziert. Die 2-Kammer-Kartusche enthielt entweder lyophilisertes Albiglutid oder Placebo. – Sitagliptin (100 mg-Tablette) war überzogen und besprüht. Die entsprechende Placebo-Tablette war rund, bikonvex, weiß und mit einem Film überzogen, so dass sie identisch aussah. – Glimepirid (2 mg oder 4 mg) wurde verkapselt. Die entsprechende Placebo-Kapsel sah identisch aus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Folgende multiple Testprozedur war für die multiplen schließenden Tests von primären und sekundären Zielen implementiert (FPG: Nüchternblutzucker).  Die Hypothesentests wurden mithilfe von Kovarianzanalysen durchgeführt. Der **primäre Wirksamkeits-Endpunkt** HbA1c Veränderung zum Ausgangswert bei Woche 104 wurde mittels einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kovarianzanalyse ausgewertet mit Behandlungsgruppe, Region, vorheriger Myokardinfarkt (ja/nein), Alterskategorie (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) als Einflussgrößen und HbA1c Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate. Für die beiden Nicht-Unterlegenheitstest war eine Nicht-Unterlegenheits-Margin von 0,3 % festgelegt und ein 1-seitiger, 2-Stichproben t-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,0125 (Bonferroni Adjustierung). Bei allen anderen **Analysen der sekundären und explorativen Ziele** wurde keine multiple Testprozedur angewendet. Gewichtsverlust als ein wichtiges Komorbiditätsmaß für diese Studienpopulation wurde auf einem nominalen Signifikanzniveau von 0,05 getestet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppen waren für die Analyse des primären Endpunktes vordefiniert: − HbA1c Ausgangswert (< 8,0 %, ≥ 8,0 %) − Geschlecht (männlich, weiblich) − Ethnische Gruppen: Weiß (Weiß – Kaukasisch/Europäischer Herkunft, Weiß -Arabisch/Nordafrikanischer Herkunft), Schwarz (Afroamerikanisch/Afrikanischer Herkunft) und andere Nicht-Weiß (Indianisch oder Alaska Ureinwohner, Asien – zentral/südasiatischer Herkunft, Asien – ostasiatischer Herkunft, Asien – japanischer Herkunft, Asien - südostasiatischer Herkunft, Hawaiianische Ureinwohner o-der andere pazifische Inselbewohner) − Ethnizität (Spanisch/Latino, nicht Spanisch/Latino) − Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) − BMI Ausgangswert (< 25 kg/m^2, ≥ 25 bis < 30 kg/m^2, ≥ 30 bis < 35 kg/m^2, ≥ 35 kg/m^2) − Region (Ex-USA, USA – Nord, USA – Süd Atlantik, USA – Süd Zentral, USA – West) − Diabetesdauer (< 3 Jahre, 3 bis ≤ 7 Jahre, > 7 Jahre) Behandlungseffekte auf Veränderung des HbA1c und Nüchternblutzucker vom Ausgangswert bis Woche 104 innerhalb dieser Subgruppen wurden auf Basis der ITT-Population unter Verwendung der LOCF-Methode untersucht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-15 am Ende des Dokuments.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) n = 1049 (randomisiert)** Placebo n = 104 Sitagliptin n = 313 Glimepirid n = 317 Albiglutid n = 315 **b) n = 1012 (behandelt / Safety-Population)** Placebo n = 101 Sitagliptin n = 302 Glimepirid n = 307 Albiglutid n = 302

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c) n = 999 (ITT-Population) Placebo n = 100 Sitagliptin n = 300 Glimepirid n = 302 Albiglutid n = 297
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-15)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	− Initiierungsdatum: 17. Februar 2009 − Abschlussdatum: 21. März 2013 − Screening: ca. 2 Wochen − Run-in/Stabilisation: 4 Wochen − Behandlung: 156 Wochen (104 Wochen zur Bewertung der primären Wirksamkeit und Sicherheit, gefolgt von 52 zusätzlichen Wochen Behandlung für zusätzliche Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen) − Follow-up ohne Studienmedikation: 8 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CEC: Clinical Endpoint Committee; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRP: C-reaktives Protein; DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4; EKG: Elektrokardiogramm; FPG: Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglucose); GCP/ICH: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)/ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; GLP-1: Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon; GSK: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG; HbA1c: Hämoglobin A1c; HOMA: Homeostatic Model Assessment; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IVRS Interactive Voice Response System; ITT: Intention to Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; PAC: Pancreatitis Adjudication Committee; QTc: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate); TSH Thyreoidea-stimulierendes Hormon

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

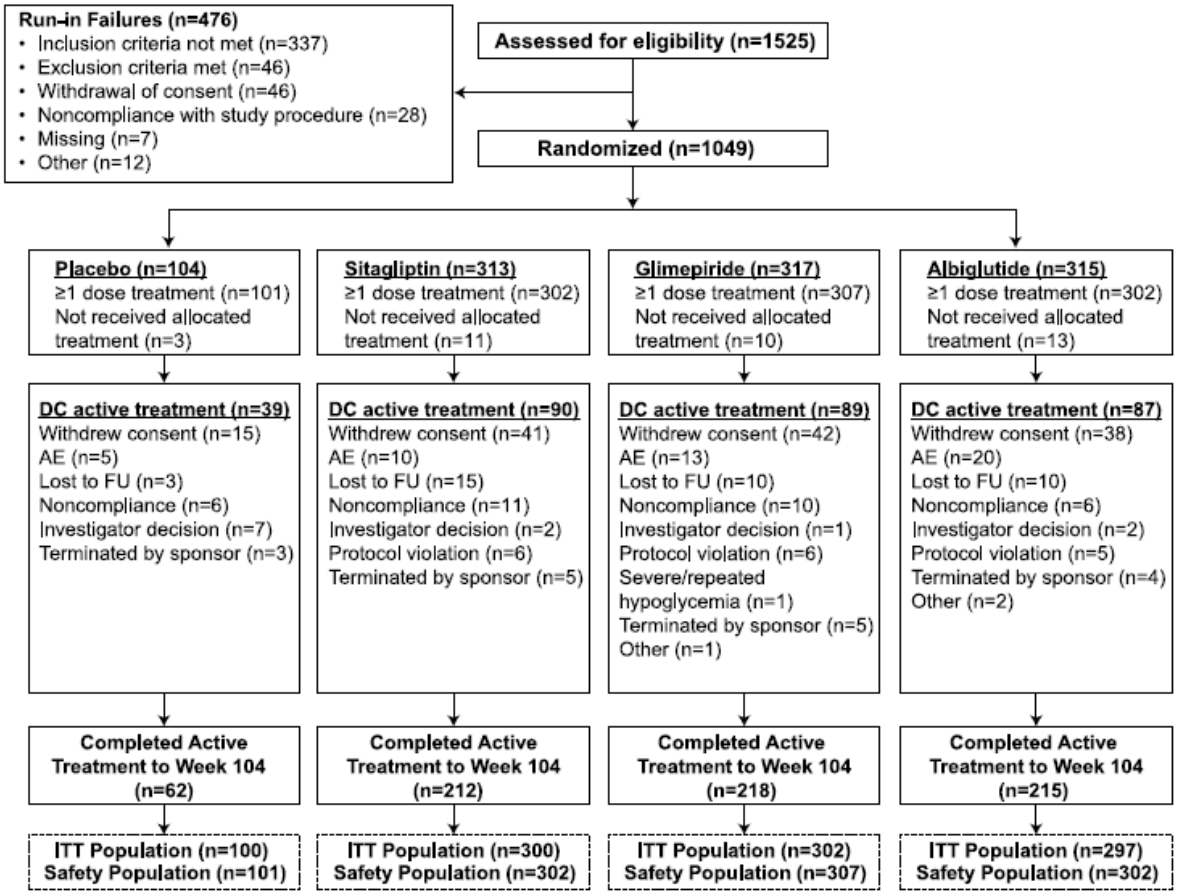


Abbildung 4-15: Flow-Chart zur Studie HARMONY 3

Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TECOS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das **primäre Studienziel** für die Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin vs. Standardmedikation bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, die mit einer Monotherapie oder einer Zweifachkombination mit Metformin, Pioglitazon oder einem Sulfonylharnstoff behandelt wurden oder die eine Behandlung mit Insulin +/- Metformin erhielten, war die Untersuchung der • Schweren Kardiovaskulären Ereignisse (MACE plus) Hypothese a: Sitagliptin als Hinzunahme in der Standardmedikation ist nicht unterlegen gegenüber der Standardmedikation ohne Sitagliptin bezogen auf das Auftreten von Schweren Kardiovaskulären Ereignissen (MACE plus: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris) Hypothese b: Falls Hypothese nicht verworfen wurde, wurde die Überlegenheit von Sitagliptin vs. Standardmedikation bezogen auf das Auftreten von Schweren Kardiovaskulären Ereignissen untersucht (MACE: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall). Die **sekundären Studienziele** bezogen sich auf die Beurteilung von Sitagliptin vs. der Standardmedikation für folgende Endpunkte: • Die Zeit bis zum ersten Ereignis eines sekundären kombinierten Endpunktes MACE bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall • Die Zeit bis zum ersten Ereignis eines jeden kardiovaskulären Endpunktes: bestätigter kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich), Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Gesamtmortalität • Veränderung des HbA1c • Veränderung der Nierenfunktion (basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) • Bei Patienten ohne Insulinabhängigkeit zu Studienbeginn: Zeit bis zur Initiierung einer andauernden Insulintherapie (mehr als 3 Monate) • Zeit bis zur Initiierung einer weiteren antidiabetischen Therapie (z. B. das nächste orale Antidiabetikum oder eine andauernde Insulintherapie) • Anzahl der Hospitalisierungen (jegliche Ursache)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protokoll-Amendment 1 (13. September 2010):</u> - Nachbesserung der Einschlusskriterien, um Patienten mit einer Insulin-Monotherapie oder in Kombination mit Metformin an der Studie teilnehmen zu lassen Begründung: um die klinische Praxis besser widerspiegeln zu können - Reduktion der Minimalanzahl an Patienten mit einer Pioglitazon-Behandlung, die rekrutiert werden sollen von 2.000 auf 1.000 Patienten Begründung: Aufgrund der Reduktion des weltweiten Gebrauchs von Thiazolidindion <u>Protokoll-Amendment 2 (3. April 2012):</u> - Nachbesserung bei den Kriterien für eine frühzeitige Beendigung der Studie - Veränderung der Nicht-Unterlegenheitsschranke von 1,20 zu 1,30, um konsistent zu den aktuellen Guidelines zu sein - Eliminierung der Minimalanzahl der Patienten mit einer Pioglitazon-Behandlung Begründung: Aufgrund neuer biomedizinischer Forschung und Änderungen in den regulatorischen Standards für die Bewertung der kardiovaskulären Sicherheit <u>Protokoll-Amendment 3 (5. September 2013):</u> - Nachbesserung des sekundären Ziels bezogen auf die Analyse der einzelnen Komponenten des primären Endpunktes (tödlich und nicht tödlich wurde bei Myokardinfarkt und Schlaganfall hinzugefügt) Begründung: um klarzustellen, dass tödliche Myokardinfarkten und Schlaganfälle in der Analyse berücksichtigt werden - Hinzufügen einer Erklärung bezogen auf die Beurteilung einer berichteten Pankreatitis und eines bösartigen Tumors - Entfernung der Fachinformation aus dem Anhang und Neunummerierung der Seiten <u>Protokoll-Amendment 4 (12. Februar 2014):</u> - Daten von Patienten mit neuen bösartigen Tumoren oder Patienten mit Verschlechterung der Tumore werden auch nach 28 Tagen nach Beendigung der Studie erhoben Begründung: um Informationen von neuen bösartigen Tumoren oder Verschlechterungen von Tumoren auch nach 28 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation zu sammeln
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** - Gesicherte Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus mit einem dokumentierten HbA1c-Wert von ≥ 6,5 % (48 mmol/mol) und ≤ 8,0 % (64 mmol/mol) innerhalb der drei Monate vor Einschluss bei Einnahme von - Metformin, Pioglitazon oder einem Sulfonylharnstoff als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Monotherapie oder einer Zweifachkombination mit Metformin, Pioglitanzon oder einem Sulfonylharnstoff mit stabiler Dosis seit mindestens 3 Monaten oder - einer stabilen Dosis von Insulin (+/- 20 % der verschreibenden täglichen Dosis an Insulin) entweder als Monotherapie oder als Zweifachkombination mit Metformin mit stabiler Dosis seit mindestens 3 Monaten (Patienten, die Insulin nur für eine kurze Zeit einnahmen oder eine Änderung in der Dosierung vornehmen mussten (weniger als 14 Tage) während einer Hospitalisierung oder um eine akute Erkrankung zu lindern werden nicht aus diesem Grund ausgeschlossen) - Patient ist in der Lage mindestens zweimal im Jahr zur ärztlichen Visite zu kommen - Patient ist ≥ 50 Jahre alt mit bestehender Gefäßerkrankung, definiert als eine der folgenden Verfassungen: - schwere klinische Manifestation einer koronaren Herzkrankheit - Ischämisch zerebrovaskuläre Erkrankung, einschließlich eines ischämischen Schlaganfalls oder einer karotiden Arterienerkrankungen - Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) - Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, eine Verhütungsmethode zu verwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden - Patient versteht den Studienablauf, wurde auf verfügbare Behandlungen hingewiesen, versteht die Risiken und nimmt freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) - Patient gibt sein Einverständnis Einsicht in die medizinischen Unterlagen zu gewähren, die notwendig für eine vollständige Datenerfassung während der Nachbeobachtungsphase sind **Ausschlusskriterien:** - Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose in der Anamnese - Patient hatte ≥ 2 Schwere Hypoglykämien während der 12 Monate vor Einschluss - Einnahme von einem zugelassenen oder einem in der Prüfung befindenden DPP-4-Inhinitor, einem GLP-1 Analoga oder einem Thiazolidinedione (außer Pioglitanzone) innerhalb der letzten 3 Monate - Leberzirrhose - Teilnahme an einer anderen experimentellen klinischen Prüfung, das die Durchführung der Studie beeinträchtigt - Geplante oder erwartete Revaskularisierung - Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft - Lebenserwartung von < 2 Jahren - Nachweis einer Verfassung, einer Therapie, einer Laborabnormität oder anderer Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt, nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		im besten Interesse des Patienten ist, die Ergebnisse der Studie verfälscht oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Studie beeinträchtigt - eGFR < 30 ml/min/1,73 m² - Bekannte Allergie oder eine Unverträglichkeit gegenüber Sitagliptin - Patient wurde bereits in diese Studie eingeschlossen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	674 Studienzentren in 38 Länder (USA (118 Zentren), Argentinien (23 Zentren), Australien (24 Zentren), Belgien (8 Zentren), Brasilien (15 Zentren), Bulgarien (16 Zentren), Chile (12 Zentren), China (9 Zentren), Kolumbien (12 Zentren), Tschechien (25 Zentren), Kanada (26 Zentren), Estland (9 Zentren), Finnland (6 Zentren), Frankreich (7 Zentren), Deutschland (30 Zentren), Hong Kong (10 Zentren), Ungarn (12 Zentren), Israel (17 Zentren), Italien (15 Zentren), Indien (22 Zentren), Korea (15 Zentren), Lettland (11 Zentren), Litauen (12 Zentren), Malaysia (11 Zentren), Niederlande (17 Zentren), Norwegen (6 Zentren), Neuseeland (9 Zentren), Polen (24 Zentren), Rumänien (14 Zentren), Russland (26 Zentren), Singapur (3 Zentren), Slowakei (7 Zentren), Südafrika (21 Zentren), Spanien (13 Zentren), Schweden (9 Zentren), Taiwan (13 Zentren), Türkei (10 Zentren), Großbritannien (37 Zentren))
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionsarm:** - Sitagliptin 100 mg QD oral, bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion **Kontrollarm:** - Placebo 100 mg QD oral, bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion Zusätzlich zu der Studienmedikation setzte jeder Patient seine stabile Medikation fort (entweder eine Monotherapie oder eine Zweifachkombination aus Metformin, Pioglitazon oder einem Sulfonylharnstoff oder eine Insulintherapie mit oder ohne Metformin)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** - Zeit bis zum ersten bestätigten kardiovaskulären Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt MACE Plus. **Key-sekundärer Endpunkt:** - Zeit bis zum ersten bestätigten kardiovaskulären Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt MACE. **Sekundäre Endpunkte:** - Zeit bis zum ersten bestätigten kardiovaskulären Ereignis von folgenden Endpunkten: - Kardiovaskulärer Tod - Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) - Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) - Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris - Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Zeit bis zum Tod (jeglicher Ursache) - Zeit bis zur Initiierung einer andauernden Insulintherapie - Zeit bis zur Initiierung einer weiteren antidiabetischen Therapie - Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert - Veränderung des eGFR-Wertes gegenüber dem Ausgangswert - Durchschnittliche Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert - Anzahl an Hospitalisierung (jegliche Ursache) **<u>Explorative Endpunkte:</u>** - Zeit bis Tod (der nicht im Zusammenhang mit einer kardiovaskulären Erkrankung steht) - Zeit bis zur Revaskularisierung - Veränderung des Körpergewichts - Anzahl von schweren Hypoglykämien **<u>Sicherheitsendpunkte:</u>** - Unerwünschte Ereignisse (UE) - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) - Studienabbruch wegen UE - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse **Angemessenheit der Messbarkeit der Endpunkte:** Studienendpunkte wurden definiert basierend auf klinischen Standards, regulatorischen Dokumenten und historischen Studien. Q**ualitätssicherung der Daten:** Klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienstart.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte Fallzahl betrug 7.000 Patienten pro Studienarm. Die Fallzahlberechnung basierte auf folgenden Annahmen: - Ereignisrate von 2,5 - 3,0 % - Loss to Follow-up-Rate von 1 % - nicht-linearer Anstieg der Patientenzahl über 3,5 Jahre in der Enrollment-Phase - Überlegenheit Sitagliptin vs. Placebo (Nullhypothese: HR < 1,0): Bei 1.300 bestätigten Ereignissen (bzw. Patienten) und einem HR von 0,85 (0,80) (Sitagliptin vs. Placebo) beträgt die Power 81 % (98 %) bei einem einseitigen Test mit Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,025 die Überlegenheit zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zeigen. - Nicht-Unterlegenheit (Nullhypothese HR < 1,30) Bei 611 Patienten mit bestätigtem Ereignis und einem HR von 1,00 (Sitagliptin vs. Placebo) beträgt die Power 90 % bei einem einseitigen Test mit Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,025 die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt, jedoch wurde jedes halbe Jahr von einem Komitee (Data Safety Monitoring Board) überprüft, ob die Studie bereits vorzeitig aufgrund bereits signifikanter Ergebnisse des primären Endpunkts beendet werden konnte. Gründe, die zum Studienabbruch des Patienten führten: - Schwere Hypoglykämien - Initiierung von einer offenen Gabe eines DPP-4-Inhibitors oder GLP-1 Analoga - Schwangerschaft - Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderung des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Erstellung des Allokationsplans für die Zuteilung der Behandlung lag in der Verantwortung des Sponsors.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Im Randomisierungsprozess wurde sichergestellt, dass zu Studienbeginn mindestens 2.000 Patienten eine Monotherapie mit Metformin und maximal 12.000 Patienten eine andere Therapieerhielten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wurde mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) unabhängig und zentral durchgeführt. Die Randomisierungscodes wurden nur den Verantwortlichen für die Verpackung der Studienmedikation, dem IVRS-Verantwortlichen und einer unabhängigen Statistik-Gruppe zur Verfügung gestellt. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung fand mit Hilfe des IVRS (unabhängig und zentral) für alle Patienten, die die Einschlusskriterien zu Visite 1 erfüllten, statt. Dieses System teilte jedem geeigneten Patienten einmalig eine eindeutige Nummer zu. Damit konnte dann das Studienarzneimittel doppeltblind dem Patienten ausgehändigt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a.) ja b.) ja c.) ja Die Randomisierung wurde durch das IVRS durchgeführt, die Prüfärzte stellten die verblindete Studienmedikation den Patienten zur Verfügung und waren auch für die Dosisanpassung des Arzneimittels verantwortlich. Die Studienmedikation war identisch.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo mit identischem Aussehen wie die Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt und Key-sekundärer Endpunkt:** Folgende Analysestrategie wurde verwendet: Nicht-Unterlegenheit bezüglich Zeit bis zum ersten MACE Plus von Sitagliptin vs. Placebo - Endpunkt: MACE Plus - Nicht-Unterlegenheitschranke: HR = 1,30 - Analysepopulation: PP-Population - Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025 - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region Falls Nicht-Unterlegenheit abgelehnt wurde, wurden keine weiteren Tests mehr durchgeführt, andernfalls: Nicht-Unterlegenheit bezüglich Zeit bis zum ersten MACE von Sitagliptin vs. Placebo - Endpunkt: MACE - Nicht-Unterlegenheitschranke: HR = 1,30 - Analysepopulation: PP-Population - Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025 - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region Falls Nicht-Unterlegenheit abgelehnt wurde, wurden keine weiteren Tests mehr durchgeführt, andernfalls: Überlegenheit bezüglich Zeit bis zum ersten MACE Plus von Sitagliptin vs. Placebo - Endpunkt: MACE Plus - Analysepopulation: ITT-Population - Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025 - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region Falls Nicht-Unterlegenheit abgelehnt wurde, wurden keine weiteren Tests mehr durchgeführt, andernfalls: Überlegenheit bezüglich Zeit bis zum ersten MACE von Sitagliptin vs. Placebo - Endpunkt: MACE - Analysepopulation: ITT-Population - Irrtumswahrscheinlichkeit (α): 0,025 - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region **Sekundäre Endpunkte:** Zeit bis zu bestimmten Ereignissen (siehe Item 6a) - Analog zum primären Endpunkt - Analyseset: PP-Population (ITT –Population nur supportiv) Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz - Analog wie oben mit folgender Änderung: - Schätzung des HRs inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox Proportional Hazards Regression Model mit der Efron`s tie handling Methode, adjustiert nach Region, CHF-Erkrankung und dem CVD-Zustand zu Beginn der Studie Stetige Endpunkte (Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert, Veränderung des eGFR-Wertes gegenüber dem Ausgangswert und durchschnittliche Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert) - Analyseset: PP-Population (ITT-Population nur supportiv) - Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-KI mit p-Werten basierend auf gemischte Modelle für wiederholte Messungen (mit REML-Schätzung) mit den Koeffizienten Ausgangswert der betrachteten Variablen, Zeit, dem Interaktionsterm aus Zeit und Wert der Variablen und Region. **Sicherheitsendpunkte:** - Analyseset: APaT-Population - Box and Whisker-Plots für stetige Sicherheitsendpunkte - Risikodifferenzen nach Miettinen und Nurminen Methode mit 95 %-KI für alle UE
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori definierte Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz - Sulfonylharnstoff-Therapie (alleine oder in Kombination) zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Metformin-Therapie (alleine oder in Kombination) zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Thiazolidindion-Therapie (alleine oder in Kombination) zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Alter (≤ Median vs. > Median; < 65 Jahre vs. ≥ 65; < 75 Jahre vs. ≥ 75)

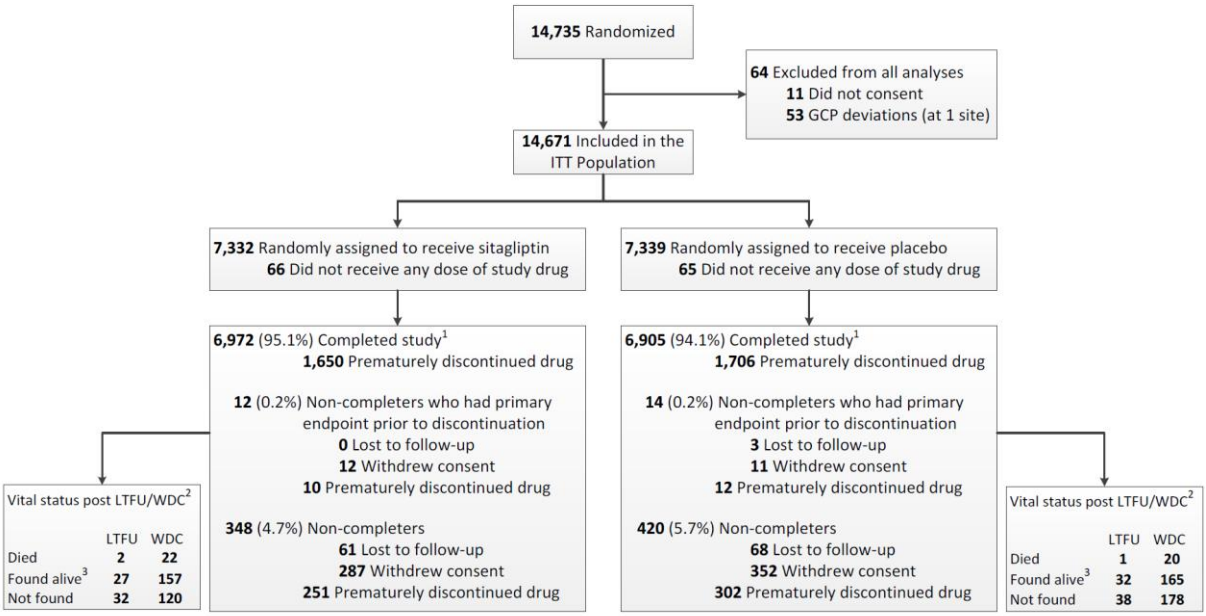
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Hautfarbe (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) - Geographische Region (Lateinamerika vs. Asiatische-Pazifischer Raum vs. Westeuropa vs. Osteuropa vs. Nordamerika) - Dauer der Typ-2-Diabetes mellitus (≤ Median vs. > Median; < 5 Jahre vs. 5 - 15 Jahre vs. ≥ 15 Jahre) - Diabetes-Therapie zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Vorherige koronare Herzerkrankung (ja vs. nein) - HbA1c-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - eGFR zu Studienbeginn (< 60 ml/min/1,73 kg/m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 kg/m²) - Bluthochdruck (ja vs. nein) - Systolischer Blutdruck (< 140 vs. 140 - 160 vs. ≥ 160 mm HG) - Diastolischer Blutdruck (< 90 vs.90 - 100 vs. ≥ 100 mm HG) - Body-Mass-Index (BMI) (≤ Median vs. > Median; < 30 vs. ≥ 30 kg/m²) - Raucher-Status (Raucher vs. Nicht-Raucher vs. Ex-Raucher) - Einnahme von Statinen (ja vs. nein) - Einnahme von ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorangonist (ja vs. nein) - Einnahme von Diuretika (ja vs. nein) - Einnahme von Calciumkanalblocker (ja vs. nein) - Einnahme von Beta-Blocker (ja vs. nein) - Einnahme von Aspirin (ja vs. nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-16
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Sitagliptin 100 mg QD,** bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion a) 7.332 b) 7.266 c) 7.257 **Placebo 100 mg QD,** bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion a) 7.339 b) 7.274 c) 7.266
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	**Sitagliptin 100 mg QD,** bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion **Vorzeitiger Studienabbruch (N = 360)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	- Lost to Follow-up (N = 61) - Widerruf der Einwilligung (N = 299) **Therapieabbruch (N=1.829)** - Tod (N = 393) - Lost to Follow-up (N = 51) - Abbruch vom Patienten (N = 905) - UE (N = 203) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 158) - Randomisierungskriterien wurden nicht eingehalten (N = 4) - Verletzung des Prüfplans (N = 6) - Andere im Prüfplan definierten Kriterien (N = 109) **Placebo 100 mg QD,** bzw. 50 mg QD bei reduzierter Nierenfunktion **Vorzeitiger Studienabbruch (N = 434)** - Lost to Follow-up (N = 71) - Einwilligung zurückgezogen (N = 363) **Therapieabbruch (N = 1.956)** - Tod (N = 358) - Lost to Follow-up (N = 58) - Abbruch vom Patienten (N = 1.061) - UE (N = 200) - Entscheidung des Prüfarztes (N = 160) - Randomisierungskriterien wurden nicht eingehalten (N = 5) - Verletzung des Prüfplans (N = 11) - Andere im Prüfplan definierten Kriterien (N = 103)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 16.12.2008 in die Studie eingeschlossen. Am 30.3.2015 verließ der letzte Patient die Studie.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.

a: nach CONSORT 2010.

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme); APaT: All Patients as Treated; BMI: Body-Mass-Index; CHF: Congestive heart failure (koronare Herzkrankheit); CVD: Herz-Kreislauferkrankung; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glucagon-like-Peptide 1; HbA1c: Hämoglobin A1c; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interaktives Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Events; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit; PP: Per-Protocol; QD: Quaque Die (einmal täglich); REML: Restricted Maximum Likelihood Estimation; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse.

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



1: Patients who completed study alive, or died and were not at a final status of lost to follow-up (LTFU) or withdrew consent (WDC) prior to death are counted as completers.
2: Vital status summary is among all non-completers regardless of primary endpoint status prior to LTFU/WDC.
3: Found alive after LTFU/WDC on or after 05 May 2014.

Abbildung 4-16: Flow-Chart zur Studie TECOS

Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin: 39 CONSORT Statements

Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Diät und Bewegung alleine: Primäre Studienziele: 1. Bewertung der Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo auf den HbA1c-Wert nach 12 Wochen 2. Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin Sekundäre Studienziele: 1. Veränderung der Blutzuckerkontrolle mit Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo 2. Unterschiede in der Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid 3. Veränderung des Körpergewichts mit Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo und Glipizid 4. die Veränderung der Glukose-Toleranz nach einer Testmahlzeit 5. die Veränderung der Blutzuckerkontrolle mit Glipizid im Vergleich zu Plazebo Studienhypothesen: 1. Feststellung einer Dosis-Wirkungs-Kurve nach Behandlung über 12 Wochen, über alle eingesetzten Dosierungen von Sitagliptin und Plazebo hinweg bezüglich einer Absenkung des HbA1c-Wertes 2. Sitagliptin ist gut verträglich
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Phase IIb, randomisierte, multizentrische, aktiv-und Plazebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele Dosisfindungsstudie Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 in eine von sechs Behandlungsgruppen randomisiert:Sitagliptin (10-, 25-, 50-, 100mg/Tag), Plazebo oder Glipizid
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung des HbA1c Einschlußkriteriums von 7% auf 6,5% zum Studienvisit 3 (vor Randomisierung) um Erfahrungen in Patienten mit milder Hyperglykämie zu gewinnen. Die Änderung erfolgte vor Beendigung des Patienteneinschlusses in die Studie (Amendment18. August 2003). Es wurden keine weiteren Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlußkriterien</u>** 1. Der Patient leidet an Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Der Patient ist ≥21 Jahre bis ≤70 Jahre alt 3. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu 4. Der Patient ist männlich oder eine Frau bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist. 5. Der Patient zeigt eine Compliance ≥75% mit der Plazebobehandlung während der Run-in Phase 6. Sudienvisite 1(Screening-Visite): a. HbA1c ≥6,5% und <10% für Patienten ohne anti-hyperglykämische Monoherapie b. HbA1c ≥6,5% und ≤9% für Patienten mit ant-hyperglykämischer Monotherapie 7. Studienvisite 3 (2 Wochen vor Randomisierung): a. Unzureichend eingestellter Blutzucker nach Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms bei Patienten ohne antihyperglykämischen Vorbehandlung zum Zeitpunkt des Screening b. Unzureichend eingestelltem Blutzucker bei Patienten mit antihyperglykämischen Vorbehandlung zum Zeitpunkt des Screening nach Absetzen der Therapie und Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms Unzureichend eingestellter Blutzucker war definiert als: • FPG ≥130 mg/dl (≥7,22 mmol/l) und ≤240 mg/dl (≤ 13,32 mmol/l) und • HbA1c ≥6,5% und <10% 8. Studienvisite 4/Tag 1: Nüchternplasmaglukose-Messung: FPG ≥120 mg/dl (>6,66 nmol/l) und <240 mg/dl (<13,32 mmol/l) 9. Patient unter Behandlung mit einer Statin- oder Fibrat-Monotherapie konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Behandlung über einen Zeitraum von 6 Wochen vor Studienvisite V3/Woche -2 bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase unter einer stabilen Dosierung erfolgte **<u>Ausschlußkriterien</u>** 1. Typ-1-Diabetes mellitus,Ketoazidose sowie C-Peptide ≤0,8ng/ml (≤0,26nmol/l) in der Anamnese 2. Behandlung während eines Zeitraums von 8 Wochen beginnend mit Studienvisite 1 mit: a. Kombination anti-hyperglykämischer Therapien: 2 oder mehr oral verabreichte Medikamente b. Insulin c. Thiazolidinediones (z.B. Rosiglitazon, Pioglitazone) 3. Kombinationsbehandlung mit Statinen und Fribraten 4. Triglyzeride (TG) ≥500mg/dl (>5,7 nmol/l) zum Studienvisit 1 5. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion 6. Kortikosteroide 7. Antikoagulanzien und anti-arrhytmische Medikation 8. Sonstige Medikamente deren Gebrauch während der klinischen Studie untersagt ist (siehe Appendix 1 zum Studienprotokoll)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Östrogen-Ersatztherapie oder SERM (selective estrogen receptor modulator) 10. Geplanter Operation innerhalb von 30 Tagen nach Studienvisite 1 11. In den vergangenen 8 Wochen andere experimentelle Medikamente erhalten 12. AST und/oder ALT zum Studienvisite 1 >2-fach oberhalb des ULN 13. AST und/oder ALT zum Studienvisite 3/Woche -2 >2-fach oberhalb des ULN 14. CRP zum Studienvisite 1 >2-fach des ULN 15. CRP zum Studienvisite 3/Woche -2 >2-fach oberhalb des ULN 16. Serum Kreatinin: Männliche Patienten >1,3 mg/dl (>115 µmol/l), weibliche Patienten >1,2 mg/dl (106,2 µmol/l). Kreatinin-Wert in männlichen Patienten >65 Jahre >1,0mg/dl (>88,5 µmol/l) und weiblichen Patienten > 65 Jahre >0,9mg/dl (>79,6 µmol/l) 17. Proteinuria >0,5mg Albumin per mg Kreatinin oder Vorgeschichte eines nephrotischen Syndroms 18. Virale Hepatitis (Hepatitis B oder C) 19. Aktive Erkrankung der Leber oder der Galle, inklusive primary biliary cirrhosis 20. Anamnese diabetischer oder andere Formen der Gastroparese, wiederholte Episoden von Erbrechen, inflammatory bowel disease oder wiederholte colonic polyps oder multiple polyposis syndromes 21. Anamnese einer epileptischen Erkrankung oder zentraler degenerativer neurologischer Erkrankungen 22. Anamnese chronischer Muskelerkrankungen, inklusive chronische Myopathie oder Muskeldystrophie 23. Akutes koronares Syndrom (Myokard-Infarkt oder unstabile Angina), perkutane koronare Intervention (CABG, PTCA oder ähnliche Prozeduren) oder ein Schlaganfall in den vergangenen 6 Monaten 24. Kongestive Herzinsuffizenz ; NYHA Class III oder IV 25. Patient mit einem bestätigten TSH >5 mcIU/ml 26. Unzureichend kontrollierter Blutdruck definiert als systolisch >160mm Hg oder diastolisch >95mm Hg 27. Positiver HIV-Test 28. Anamnese einer aplastischen Anämie, myelo-dysplastischen oder prä-leukämischer Erkrankung oder schwere hämatologischen Erkrankung 29. Anamnese neoplastischer Erkrankungen 30. BMI <18kg/m^2 (für asiatische Studienteilnehmer), <20kg/m^2 (für alle anderen Studienteilnehmer) oder >40kg/m^2 31. Alkoholkonsum 32. Jede sonstige Therapie oder Erkrankungen die nach Auffassung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt oder die eine Teilnahme an der Studie ungeeignet erscheinen lässt 33. Schwangere oder stillende Frauen 34. Eingeschränkter Gemütszustand oder sonstige Gründe die Schwierigkeiten erwarten lassen mit der Einhaltung der Studienanforderungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	129 Studienzentren (83 in den USA und 46 außerhalb der USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 in eine von sechs möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (10-, 25-, 50-, oder 100mg/Tag), Plazebo oder Glipizid (5-20mg/Tag). Diät und Bewegung‘ run-in Phase: bis zu 8 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie) Placebo-Run in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 12 Wochen Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht (maximal 20mg/Tag), wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥110 mg/dL (6.11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥110 mg/dL (6.11 mmol/L) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung). Die Maximaldosis war 20 mg/Tag. Die Dosis konnte bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Wirksamkeitszielkriterium war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 12 Wochen unter Sitagliptin vs. Plazebo. Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 12 von FPG, Fruktosamine, Fingerstick-Blutzuckerwert, Körpergewicht, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI. Die Sicherheitszielkriterien waren Symptomatische Hypoglykämien (<50mg/dl; ≤70mg/dl; >70mg/dl, Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 12. Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fahlzahl von 100 Patienten pro Studienarm entsprechend folgender Überlegungen: -Primäres Zielkriterum: Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 12 Wochen unter Sitagliptin vs.Plazebo. - Die Gruppengröße von 97 Patienten führt zu einer Power von 93%, um eine Veränderung des HbA1c-Werts von 0,5% gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Wochen festzustellen (Standardabweichung 1,0%). -Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 3%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Drei Zwischenanalysen wurden durchgeführt zum Zweck zukünftiger Studienplanung. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren nicht definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw.Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden stratifiziert in 4 Strata bestehend aus der ursprünglichen anti-hyperglykämischen Therapie : - keine anti-hyperglykämische Medikation und HbA1c: ≤8,5% - keine antihyperglykämische Medikation und HbA1c: >8,5% - Anti-hyperglykämische Medikation und HbA1c: ≤8,5% - Anti-hyperglykämische Medikation und HbA1c: >8,5% Die 4 Strata wurden als Variablen für die Blockrandomisierung herangezogen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 in eine von sechs möglichen Behandlungsgruppen randomisiert:Sitagliptin (10-, 25-, 50-, 100mg/Tag), Plazebo oder Glipizid. Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system (IVRS) auf der Basis eines Computer-generierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der 6 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer zum Studienvisit 4/Tag 1. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Studienmedikation mit einer durch das IVRS festgelegten Numerierung. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten aufgehoben werden. Vor einer möglichen Entblindung musste der Prüfarzt den Merck Studienmonitor kontaktieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	response system (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 6 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Sitagliptin- Glipizid- und Plazebo-Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</u>** Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 12 Wochen unter Sitagliptin vs. Plazebo. - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und HbA1c-Ausgangswert. - Primäre Analysepopulation:. Modified ITT, es wurde die Last-value-carried-forward (LVCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population; - Analysezeitpunkt: 12 Wochen. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für verschiedene Dosierungen von Sitagliptin vs. Plazebo wurde mit einem schrittweisen linearen Kontrast Test, basierend auf dem ANCOVA Modell, analysiert. **<u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u>** waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 12 von FPG, Fruktosamine, Fingerstick-Blutzuckerwert, Körpergewicht, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI. - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation:. Modified ITT, es wurde die Last-value-carried-forward (LVCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population; - Analysezeitpunkt: 12 Wochen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Sicherheitszielkriterien waren Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 12. - Berechnung der Inzidenzrate - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 12 Wochen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium wurden folgendeSubgruppen analysiert: 1. Anti-hyperglykämischer Behandlungsstatus 2. HbA1c Strata zum Studienvisit 3/Woche -2 (HbA1c ≤8,5; HbA1c >8,5) 3. Baseline HbA1c median 4. Baseline FPG median 5. Geschlecht 6. Alter 7. BMI 8. Erkrankungsdauer Diabetes 9. Median of baseline fasting Insulin 10. Median of baseline HOMA-ß 11. Median of baseline QUICKI 12. Median of baseline ratio of post-prandial average to pre-prandial average from 7-point SBGM measurements, repsectively
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Behandlungsgruppe Plazebo** 125 Patienten wurden randomisiert 121 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 105 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt **Behandlungsgruppe Sitagliptin (10 mg/Tag)** 125 Patienten wurden randomisiert 122 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 103 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppe Sitagliptin (25mg/Tag) 123 Patienten wurden randomisiert 122 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 112 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt **Behandlungsgruppe Sitagliptin (50mg/Tag)** 123 Patienten wurden randomisiert 120 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 107 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt **Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag)** 124 Patienten wurden randomisiert 121 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 107 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20mg/Tag)** 123 Patienten wurden randomisiert 119 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 97 Patienten wurden in der PP Analyse des primären v(HbA1c) berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Behandlungsgruppe Plazebo (N=17)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=1) Therapieversagen (N=9) Widerruf der Einwilligung (N=5) Abbruch aus anderen Gründen (N=2) **Behandlungsgruppe Sitagliptin (10mg/Tag) (N=18)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=2)Therapieversagen (N=7) Widerruf der Einwilligung (N=4) Abbruch aus anderen Gründen (N=5) **Behandlungsgruppe Sitagliptin (25mg/Tag) (N=7)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=3) Therapieversagen (N=2) Widerruf der Einwilligung (N=2) **Behandlungsgruppe Sitagliptin (50mg/Tag) (N=15)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=1) Therapieversagen (N=8)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Widerruf der Einwilligung (N=2) Abbruch aus anderen Gründen (N=4) **Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag) (N=12)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=3) Therapieversagen (N=1) Widerruf der Einwilligung (N=6)Abbruch aus anderen Gründen (N=2) **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20mg/Tag) (N=23)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=7) Therapieversagen (N=2) Widerruf der Einwilligung (N=9) Abbruch aus anderen Gründen (N=5)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 18. Juli 2003 in die Studie eingeschlossen. Am 25. August 2004 verließ der letzte Patient die Studie.14 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme um mögliche schwere Nebenwirkungen abzuklären
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem „last patient last visit“ planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

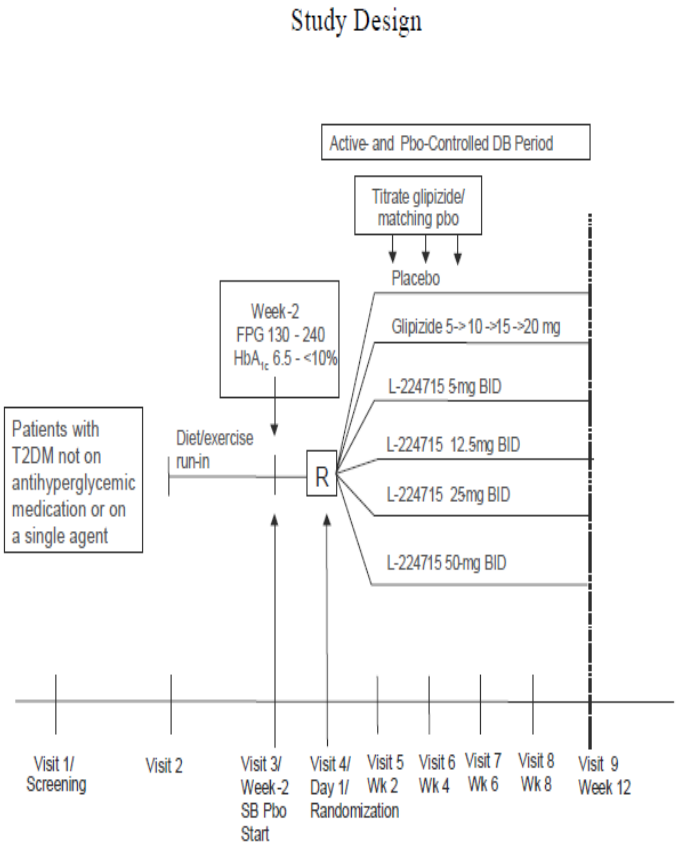


Abbildung 4-17: Flow-Chart zur Studie P010

Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-10

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Diät und Bewegung alleine: Primäre Studienziel: • Bewertung der Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo auf den HbA1c-Wert nach 52 Wochen Sekundäre Studienziele, jeweils nach 52 Wochen: • Langzeiteffekt von Sitagliptin auf den HbA1c-Verlauf • Langzeiteffekt von Glipizid auf den HbA1c-Verlauf • Blutzuckerkontrolle unter Sitagliptin, gemessen als Nüchternblutzucker und Blutzuckermessung durch den Patient • Blutzuckerkontrolle unter Glipizid, gemessen als Nüchternblutzucker und Blutzuckermessung durch den Patient • Unterschiede in der Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid • die Veränderung des Körpergewichts mit Sitagliptin im Vergleich mit Plazebo und Glipizid Es war keine Studienhypothese für die Extensionsstudie formuliert
	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Extensionstudie (40 Wochen) der 12-wöchigen Phase IIb Studie P010. Randomisierte, multizentrische aktiv-kontrollierte, doppelblinde, parallele, klinische Studie. Patienten die in Woche 12 in P010 einer Teilnahme an der Extensionsstudie P010-10 einwilligten, waren folgenden 5 Behandlungsarmen zugeteilt: Sitagliptin (10-, 25-, 50-, 100mg/Tag) oder Glipizid (Dosierung wie in Woch 12 der Studie P010). Patienten des Plazebo-Behandlungsarms in P010 wurden in einen der 4 Sitagliptin-Behandlungsarme randomisiert, da Sitagliptin keine Phase der Aufdosierung erfordert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Beginn der Extensionsstudie P010-10.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Zusätzlich zu Ein- und Ausschlußkriterien wie in Studie P010 definiert: **<u>Einschlußkriterien</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten beendeten die klinische Studie P010 zum Studienvisit V9/Woche 12 • Mindestens 75% compliance mit Studienmedikation während der doppel-blinden Studienphase in P010 • Einwilligung in die Teilnahme an der Extensionstudie • Der Patient ist männlich oder eine Frau bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist. **<u>Ausschlußkriterien</u>** • Patienten haben eine Erkrankung oder erhalten eine Therapie die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt und einer weiteren Teilnahme an der Studie entgegensteht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	98 Studienzentren, davon 59 in den USA und 39 außerhalb der USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten erhielten Sitagliptin 10mg/Tag, Sitagliptin 25mg/Tag, Sitagliptin 50mg/Tag, Sitagliptin 100mg/Tag oder Glipizid (Dosierung wie inWoche 12 in P010). Für die Behandlungsgruppen Sitagliptin 10mg/Tag, Sitagliptin 25mg/Tag und Sitagliptin 50mg/Tag wurde im Studienverlauf die Dosierung auf 100mg/Tag erhöht und die Darreichungsform von zweimal täglich (BID) auf einmal täglich (QD) umgestellt. Für die Behandlungsgruppe Sitagliptin 100mg/Tag wurde im Studienverlauf nur die Darreichungsform von zweimal täglich (BID) auf einmal täglich (QD) umgestellt. Die Umstellung erfolgte für jedes Studienzentrum individuell sobald das entsprechende Amendment PN-010 12 durch die jeweilige Ethikkommission genehmigt war. **Metformin-Notfall-Medikation** Metformin (bis 2000mg/Tag) war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 52 Wochen in den 5 Behandlungsgruppen. <u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen von FPG, Fingerstick-Blutzuckerwert und Lipidwerten. <u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (<50mg/dl; ≤70mg/dl; >70mg/dl, Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach 53 Wochen.

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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010; auch in der Extensstudie blieben Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Studienmedikation verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 52 Wochen. - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und HbA1c-Ausgangswert. - Primäre Analysepopulation:. All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation : Woche-52-Completers Population - Analysezeitpunkt: 52 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt **Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien** waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 52 von FPG, Fingerstick-Blutzuckerwert und Lipidwerten. - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation:. All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation : Woche-52-Completers Population - Analysezeitpunkt: 52 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt **Die Sicherheitszielkriterien** waren Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 52. - Berechnung der Inzidenzrate; Veränderung des Körpergewichts ANCOVA - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 52 Wochen. - Primär : Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt - Sekundär : Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden berücksichtigt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Analyse von Subgruppen war nicht spezifiziert.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Zeitraum Studienbeginn bis Woche 25 in P010-10 (Analyse vor Umstellung auf Sitagliptin 100mg/Tag)** **Plazebo** 80 Patienten wurden randomisiert 78 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunktes HbA1c berücksichtigt 80 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt **Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 10 mg/Tag auf 100mg/Tag)** 85 Patienten wurden randomisiert 84 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 85 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt

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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(N=7) Abbruch aus anderen Gründen (N=8) **Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 50 mg/Tag auf 100mg/Tag)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=0) Therapieversagen (N=8) Widerruf der Einwilligung (N=0) Abbruch aus anderen Gründen (N=6) **Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag; Umstellung der Darreichungsform von BID auf QD)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=0) Therapieversagen (N=5) Widerruf der Einwilligung (N=7) Abbruch aus anderen Gründen (N=2) **Behandlungsgruppe Glipizid** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=6) Therapieversagen (N=0) Widerruf der Einwilligung (N=6) Abbruch aus anderen Gründen (N=3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Extensionstudie P010-20 wurde zwischen dem 30. Oktober 2003 und dem 30. Mai 2005 durchgeführt. Die Gesamtstudiendauer betrug je Patient 40 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 6 Studienvisits. 14 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme um mögliche schwere Nebenwirkungen abzuklären
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem „last patient last visit“ planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar

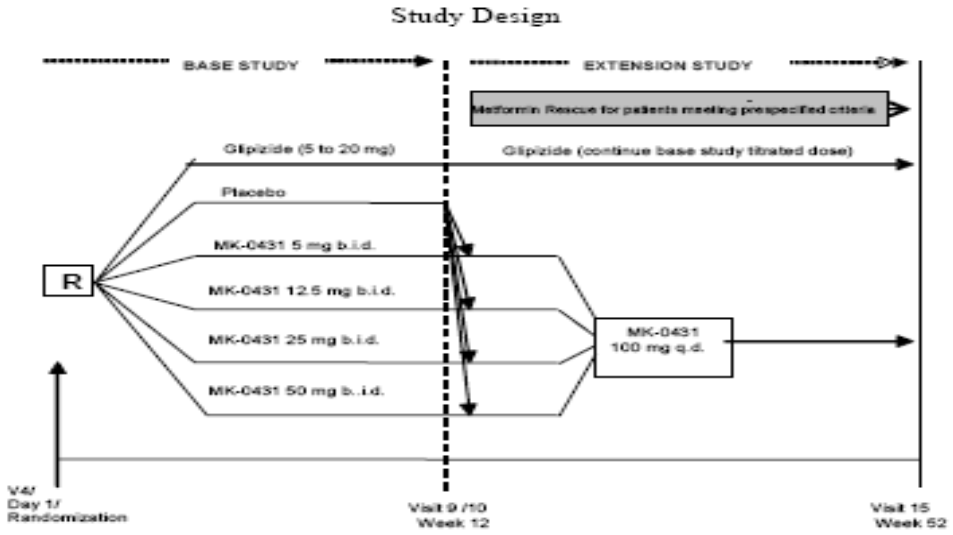


Abbildung 4-18: Patientenfluss Woche 0 bis 52 Studie P010-10

Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-20

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Diät und Bewegung alleine: Primäres Studienziel: • Bewertung der Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo auf den HbA1c-Wert nach 104 Wochen Sekundäre Studienziele waren, jeweils nach 104 Wochen: • Langzeiteffekt von Sitagliptin auf den HbA1c-Verlauf • Langzeiteffekt von Glipizid auf den HbA1c-Verlauf • Blutzuckerkontrolle unter Sitagliptin, gemessen als Nüchternblutzucker und Blutzuckermessung durch den Patient • Unterschiede in der Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid • die Veränderung des Körpergewichts mit Sitagliptin im Vergleich mit Plazebo und Glipizid Es war keine Studienhypothese für die Extensionsstudie formuliert
	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Extensionstudie (52 Wochen) der klinischen Phase IIb Studie P010 (12 Wochen) und der Extensionstudie P010-10 (40 Wochen) Randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte doppelblinde parallele klinische Studie Patienten die in Woche 52 in P010-10 einer Teilnahme an der Extensionsstudie P010-20 einwilligten, waren in folgenden 2 Behandlungsarme eingeteilt:Sitagliptin 100mg/Tag oder Glipizid (Dosierung wie inWoche 52 in P010-10)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Beginn der Extensionstudie P010-20 vorgenommen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Zusätzlich zu Ein- und Ausschlußkriterien wie in Studie P010 und P10-10 definiert: **<u>Einschlußkriterien</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten beendeten die erste Extensionstudie P010-10 • Mindestens 75% compliance mit Studienmedikation während der Extensionstudie P010-10 • Einwilligung in die Teilnahme an der Extensionstudie • Der Patient ist männlich oder eine Frau bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist. **<u>Ausschlußkriterien</u>** • Patienten haben eine Erkrankung oder erhalten eine Therapie die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt und einer weiteren Teilnahme an der Studie entgegensteht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	69 Studienzentren, davon: 40 in den USA und 29 in Europa
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	P010Patienten erhielten entweder Sitagliptin (100mg/Tag.) oder Glipzid (Dosierung wie inWoche 52 in P010-10). Die Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsarmen in P010-20 wurde von den bereits vorausgegangenen Studien P010 (12 Wochen) und P010-10 (40 Wochen) für alle Patienten unverändert übernommen. **Metformin-Notfall-Medikation** Metformin (bis 2550mg/Tag) war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 104 Wochen unter Sitagliptin. <u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 104 Wochen von FPG, Nüchterninsulin, HOMA-β, HOMA-IR und QUICKI.. <u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (<50mg/dl; ≤70mg/dl; >70mg/dl, Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach 104 Woche Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		behandelnden Arzt verifiziert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der geplanten Auswertung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Festlegung der Fallzahl und der statistischen Power, da für die Extensionstudie P010-20 keine statistische Hypothese formuliert war.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010 .
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010 und P010-10 Die Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsarmen in P010-20 wurde von den bereits vorausgegangenen Studien P010 (12 Wochen) und P010-10 (40 Wochen) für alle Patienten unverändert übernommen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010 und P010-10 Für die Extensionstudie P010-10 erhielt jeder Patient ein Medikationskit mit spezfischem Label mit der Protokoll-Nummer, die Anzahl Flaschen/Blister, die Kontrollnummer, ein Re-Evaluierungsdatum und eine eindeutige IVRS ID Nummer .
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010; auch in der Extensstudie blieben Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Studienmedikation verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 104 Wochen. - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und HbA1c-Ausgangswert. - Primäre Analysepopulation:. All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation : Woche-106-Completers Population - Analysezeitpunkt: 104 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt **Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien** waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 104 Wochen von FPG, Nüchterninsulin, HOMA-β, HOMA-IR und QUICKI.. - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation:. All-Patients-Treated Population,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Sekundäre Analysepopulation : Woche-106-Completers Population - Analysezeitpunkt: 104 Wochen. - Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt **<u>Die Sicherheitszielkriterien</u>** waren Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 52. - Berechnung der Inzidenzrate; Veränderung des Körpergewichts ANCOVA - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 104Wochen. - Primär : Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt - Sekundär : Ereignisse nach Initierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden berücksichtigt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen spezifiziert
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag)** 345 Patienten wurden in P010 randomisiert 154 Patienten begannen die Extensionsstudie P10-20 112 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 306 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt **Behandlungsgruppe Glipizid** 123 Patienten wurden in P010 randomisiert 56 Patienten begannen die Extensionsstudie P010-20 43 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		56 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=6) Therapieversagen (N=25) Widerruf der Einwilligung (N=18) Abbruch aus anderen Gründen (N=23) **Behandlungsgruppe Glipizid** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=1) Therapieversagen (N=6) Widerruf der Einwilligung (N=3) Abbruch aus anderen Gründen (N=5)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Extensionstudie P010-20 wurde zwischen dem 4. August 2004 und dem 15. Juni 2006 durchgeführt. Die Gesamtstudiendauer betrug je Patient 54 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 6 Studienvisits. 14 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme um mögliche schwere Nebenwirkungen abzuklären
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

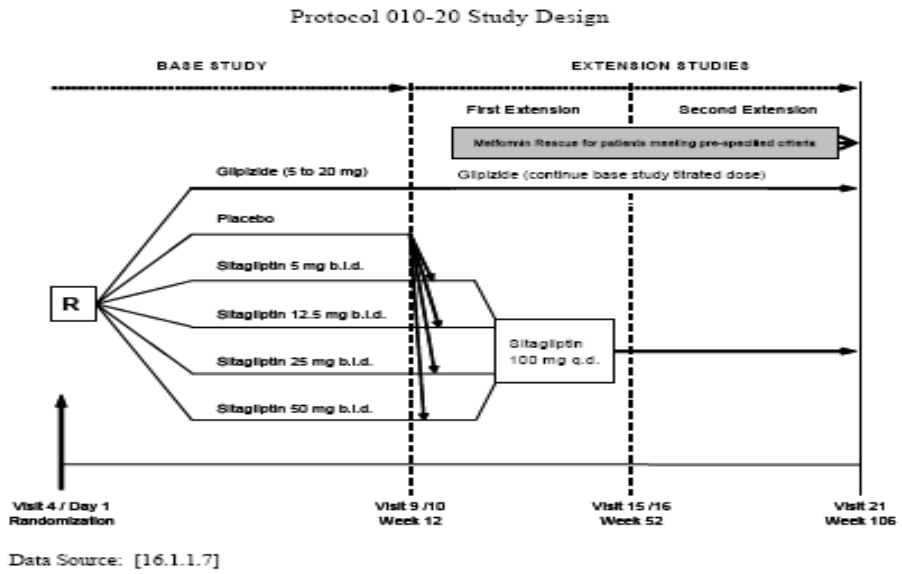


Abbildung 4-19: Patientenfluss Woche 0 bis 104 Studie P010-20

Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P014

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Zielsetzungen:</u>** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende glykämische Kontrolle aufweisen: **Primär:** (1) Untersuchung der Hämoglobin-A1c (HbA1c)-senkenden Wirksamkeit der Behandlung mit einmal täglich verabreichtem MK-0431 verglichen mit Placebo über 12 Behandlungswochen (2) Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-0431. **Sekundär:** <u>Nach 12 Wochen:</u> (1) Untersuchung der Veränderungen der glykämischen Kontrolle (z. B. Nüchternplasmaglukose (Fasting plasma glucose, FPG) und Messungen zur eigenständigen Blutglukoseüberwachung (Self blood glucose monitoring, SBGM)) unter einmal täglich verabreichtem MK-0431 verglichen mit Placebo (2) Untersuchung der Veränderungen der glykämischen Kontrolle (z. B. HbA1c, FPG und SBGM-Messungen) unter 50 mg MK-0431, zweimal täglich verabreicht, verglichen mit Placebo (3) Untersuchung der Veränderungen des Körpergewichts nach 12 Wochen Behandlung mit einmal täglich oder zweimal täglich verabreichtem MK-0431 verglichen mit Placebo **Tertiär:** Schätzung des Unterschieds der glykämischen Kontrolle (z. B. HbA1c, FPG und SBGM-Messungen) bei einmal täglich verabreichtem und zweimal täglich verabreichtem MK-0431 **Explorativ:** (1) Untersuchung der Effekte von MK-0431 auf die unterschiedliche Genexpression bei Leukozyten verglichen mit Placebo mithilfe von Microarray-Technologie. (2) Bei isländischen Patienten mit Typ-2-Diabetes Untersuchung der Beziehung zwischen glykämischer Wirksamkeit und Genotyp, RNA-Expressionsprofil, phänotypischen und biochemischen Parametern. **<u>Hypothesen:</u>** Bei Patienten mit T2DM, die eine unzureichende glykämische Kontrolle unter einer Sulfonylharnstoff- und Metformin-Kombinationstherapie aufweisen: **Primär**: <u>Nach 12 Wochen:</u>

		(1) Bei den verschiedenen einmal täglich verabreichten Dosen MK-0431 und Placebo wird ein Dosisansprechen in Form einer HbA1c-Senkung zu beobachten sein. (2) MK-0431 wird bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende glykämische Kontrolle aufweisen, sicher und gut verträglich sein. **Sekundär:** <u>Nach 12 Wochen:</u> (1) 50 mg MK-0431 BID werden, verglichen mit Placebo, eine überlegene Reduktion des HbA1c erreichen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelte sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppen-Dosisbereichsfindungsstudie. Ungefähr 500 Patienten (~ 100 Patienten pro Behandlungsgruppe) mit T2DM, die eine unzureichende glykämische Kontrolle aufwiesen, wurden randomisiert 1 von 5 Behandlungsgruppen zugewiesen (in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1), die 4 Dosen MK-0431 (25, 50 oder 100 mg QD oder 50 mg BID) oder Placebo beinhalteten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**<u>Amendment 014-01:</u>** Um Erfahrungen zu Patienten mit leichter Hyperglykämie zu sammeln, denen zunehmend Behandlungen mit antihyperglykämischen Wirkstoffen verordnet werden, wurden die HbA1c-Kriterien für Visite 3 von 7,0 % auf 6,5 % für ungefähr die ersten 80 Patienten gesenkt, die bei Visite 3 einen HbA1c-Spiegel zwischen 6,5 und 6,9 % hatten. Dadurch wurde eine Änderung der Blockierungskriterien von 40 % auf 35 % bei Patienten erwartet, die bei Visite 3 einen HbA1c-Spiegel > 8,5 % hatten. b. Es ist möglich, dass Patienten über 70 Jahren bis zu einschließlich 75 Jahren nach Genehmigung durch den Medical Monitor von Merck teilnehmen. f. HbA1c für aktuell nicht auf eine antihyperglykämische Therapie eingestellte Patienten auf 6,5 geändert g. Bis zu ungefähr 80 Patienten mit HbA1c zwischen 6,5 und 7 % bei Visite 3 können randomisiert werden. Bei Visite 4/Tag 1 ergänzt: Die Patienten müssen einen Fingerstich-Glukosewert am Prüfzentrum > 120 mg/dl (> 6,66 mmol/l) und 240 mg/dl (< 13,32 mmol/l) aufweisen, um den doppelblinden Behandlungszeitraum fortsetzen zu können. n. Veränderte Ausschlusskriterien für ALT und/oder AST bei Visite 3/Woche 2 mit der Angabe von > 2-mal (statt 1,5) über der ONG (glykämische Aufnahmekriterien). o. Veränderte Einschlusskriterien für ALT und/oder AST bei Visite 3/Woche 2 mit der Angabe von > 2-mal (statt 1,5) über der ONG (Begleiterkrankung von Organen und Systemen).

		r. Kreatinin-Ausschlusskriterien präzisiert durch Ergänzung von Formulierungen zur Erlaubnis der Aufnahme, wenn ein Patient mit einem Serumkreatinin-Wert knapp (0,3 mg/dl [26,5 µmol/l]) über diesen Grenzwerten liegt, sodass die Teilnehmer auf Grundlage der gemessenen oder geschätzten Kreatinin-Clearance (bei einem ermittelten Wert von 60 ml/min) nach Genehmigung durch den Merck-Monitor erlaubt werden kann.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** **Bei Visite 1/Screeningtermin** 1. Männer und nicht schwangere Frauen. Alle gebärfähigen Frauen müssen bei Visite 1 einen negativen Schwangerschaftstest im Urin gehabt haben. 2. Alter von 21 bis 70 Jahren 3. Verständnis der Studienverfahren und Einwilligung in die Teilnahme an der Studie in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung 4. Behandlungstreue gleich 75 % oder mehr (gemessen als Tablettenzahl) mit der Placebobehandlung während des Run-in 5. Patienten mit T2DM, die entweder aktuell auf eine antihyperglykämische Medikation eingestellt sind oder mit einem einzelnen oralen antihyperglykämischen Wirkstoff behandelt werden, einschließlich Metformin, Sulfonylharnstoffe, Meglitinide oder α-Glukosidase-Hemmern Glykämische Aufnahmekriterien 6. Für aktuell nicht auf eine antihyperglykämische Therapie eingestellte Patienten: HbA1c ≥ 6,5 % und < 10 %. Für aktuell auf eine antihyperglykämische Monotherapie eingestellte Patienten: HbA1c ≥ 6 % und ≤ 9 %. **Bei Visite 3/Woche 2** 7. Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle konnten den doppelblinden Behandlungsabschnitt fortsetzen. Unzureichende glykämische Kontrolle war folgendermaßen definiert: FPG ≥ 130 (≥ 7,22 mmol/l) und ≤ 240 mg/dl (≤ 13,32 mmol/l) und HbA1c ≥ 6,5 % und < 10 %. Lipid- und Lipidtherapie-Kriterien 8. Patienten, die lipidsenkende Wirkstoffe (Statine oder Fibrate als Monotherapie) benötigen Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen 9. Die Patienten mussten einwilligen, mindestens 48 Stunden vor jeder Visite anstrengenden Sport oder andere anstrengenden körperlichen Aktivitäten zu vermeiden. **Ausschlusskriterien** **Bei Visite 1/Screening** Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien 1. Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes-mellitus und/oder Vorgeschichte

		von Ketoazidose; C-Peptid ≤ 0,8 ng/ml (≤ 0,26 nmol/l) 2. Patienten mit den folgenden Diabetesbehandlungen im Zeitraum von 8 Wochen vor Visite 1: – Antihyperglykämische Kombinationstherapie: 2 oder mehr orale Wirkstoffe in Kombination (einschließlich Fixkombinationen). – Insulin. – Thiazolidinedione (z. B. Rosiglitazon oder Pioglitazon) <u>Lipid- und Lipidtherapie-Kriterien</u> 3. Patienten unter einer kombinierten Statin- und Fibrat-Therapie 4. Bei Visite 1 Triglyzerid (TG) > 500 mg/dl (> 5,7 mmol/l) <u>Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen</u> 5. Patienten in einem Gewichtsverlustprogramm mit laufendem Gewichtsverlust oder in einem intensiven Sportprogramm. Patienten unter Medikation zum Gewichtsverlust (z. B. Orlistat und Sibutramin). 6. Patienten, die kontinuierliche (mehr als 14 aufeinanderfolgende Tage) pharmakologische Dosen einer oralen oder injizierbaren/parenteralen (d. h. i. m. oder i. v.) Kortikosteroid-Behandlung benötigen oder die eine zugrunde liegende Erkrankung hatten, die wahrscheinlich kontinuierliche (mehr als 14 aufeinanderfolgende Tage) pharmakologische Dosen einer oralen/injizierbaren/parenteralen Kortikosteroid-Behandlung während der Studie erfordern würde. 7. Patienten, die Warfarin, Warfarin-ähnliche Antikoagulanzien oder Antiarrhythmika einnehmen oder auf Digoxin oder andere Herzglykoside eingestellt sind 8. Patienten, die eine Behandlung mit einem ausgeschlossenen Arzneimittel benötigen 9. Patienten in einem Östrogen-Ersatztherapie-Regime oder die einen (SERM (Selective Estrogen-Receptor Modulator [selektiven Östrogenrezeptormodulator])) einnehmen, konnten aufgenommen werden, falls sie ab 8 Wochen vor Visite 1 auf ein stabiles Regime eingestellt waren. 10. Patienten, die sich im Zeitraum von 30 Tagen vor Visite 1 einer Operation unterzogen 11. Patienten, die im Zeitraum von 8 Wochen vor Visite 1 eine Behandlung mit einer Prüfintervention erhielten <u>Begleiterkrankung von Organen und Systemen</u> 12. AST und/oder ALT bei Visite 1 > 2-mal über der ONG 13. AST und/oder ALT bei Visite 3/Woche 2 > 2-mal über der ONG 14. CPK bei Visite 1 > 2-mal über der ONG 15. CPK bei Visite 3/Woche 2 > 2-mal über der ONG 16. Erhöhtes Serumkreatinin: >1,3 mg/dl (> 115 µmol/l) bei Männern und > 1,2 mg/dl (> 106,2 µmol/l) bei Frauen. Kreatinin > 1,0 mg/dl (> 88,5 µmol/l) bei Männern und > 0,9 mg/dl (> 79,6 µmol/l) bei Frauen, die > 65 Jahre alt waren 17. Proteinurie, definiert durch > 0,5 mg Albumin pro mg Kreatinin (falls Teststreifen > 1+), oder Vorgeschichte eines nephrotischen Syndroms 18. Virale Hepatitis (Hepatitis B oder C), festgestellt durch einen positiven IgM-Antikörper gegen das Kernantigen oder ein positives

		Oberflächenantigen für Hepatitis B oder positive Antikörper gegen Hepatitis C 19. Aktive Leber- oder Gallenblasenerkrankung, einschließlich primärer biliärer Zirrhose 20. Vorgeschichte von Diabetes oder anderen Formen von Gastroparese; Vorgeschichte von rezidivierenden Episoden von Erbrechen. Vorgeschichte einer entzündlichen Darmerkrankung oder rezidivierender Kolonpolypen oder multipler Polyposis-Syndrome 21. Vorgeschichte eines Krampfanfallsleidens oder zentraler degenerativer neurologischer Erkrankungen 22. Vorgeschichte einer chronischen Muskelerkrankung, einschließlich chronischer Myopathien oder muskulärer Dystrophie 23. Akutes Koronarsyndrom (z. B. MI oder instabile Angina), perkutane Koronarintervention (CABG oder PTCA oder ähnliches Verfahren) oder Schlaganfall im Zeitraum von 6 Monaten vor Visite 1 oder schwere periphere vaskuläre Erkrankung. Patienten mit koronarer Herzerkrankung mussten seit mindestens 6 Monaten vor Visite 1 auf ein stabiles Herzregime eingestellt sein 24. Kongestive Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV 25. Patienten mit bestätigtem TSH > 5 µIU/ml vom vorgesehenen Zentrallabor wurden ausgeschlossen (mit unten angeführten Ausnahmen). Patienten mit einer Vorgeschichte von Hypothyroidismus, die auf eine stabile Dosis Thyroxin eingestellt waren (gleiche Dosis seit ≥ 5 Wochen), mit normalem TSH-Spiegel bei Visite 1 konnten eingeschlossen werden. 26. Unzureichend kontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolisch > 95 mmHg 27. HIV-positiv (beurteilt anhand der Krankengeschichte) 28. Vorgeschichte von aplastischer Anämie, myelodysplastischen oder präleukämischen Erkrankungen oder anderen schweren hämatologischen Erkrankungen 29. Patient mit einer Vorgeschichte einer neoplastischen Erkrankung <u>Weitere Kriterien</u> 30. BMI < 18 kg/m^2 (für Teilnehmer der asiatischen ethnischen Gruppe), < 20 kg/m^2 (für alle anderen Teilnehmer) oder > 40 kg/m² 31. Patienten, die mehr als 2 alkoholische Getränke/Tag oder ≥ 10 Getränke/Woche konsumieren, oder eine Vorgeschichte von Alkoholmissbrauch innerhalb der vergangenen 2 Jahre 32. Jede weitere Erkrankung oder Therapie, die nach Meinung des Prüfarztes möglicherweise ein Risiko für den Patienten darstellte oder hätte bedeuten können, dass eine Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre 33. Schwangere oder stillende Frauen 34. Schlechtes geistiges Funktionsniveau oder ein anderer Grund, der Schwierigkeiten für den Patienten erwarten lässt, die Anforderungen der Studie zu erfüllen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	59 Zentren in den Vereinigten Staaten und 65 Zentren international

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die MK-0431-Tabletten wurden in 3 Flaschen abgepackt. Flasche A und Flasche B enthielten jeweils 21 Tabletten; Flasche C enthielt 42 Tabletten. Es wurden täglich insgesamt 4 Tabletten vom Patienten eingenommen. Drei Tabletten (1 Tablette aus jeder Flasche) wurden vor dem Frühstück eingenommen und 1 Tablette (aus Flasche C) wurde vor dem Abendessen eingenommen. Die Prüfinterventions-Kits enthielten die entsprechende Anzahl an Tabletten für das Visitenintervall plus 1 Woche, damit eine verspätete Visite keine Unterbrechung der Studientherapie verursachen würde.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt** • Veränderung des HbA1c in Woche 12 gegenüber der Baseline **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** • Veränderung der Nüchternplasmaglukose in Woche 12 gegenüber der Baseline • Veränderung von Fruktosamin in Woche 12 gegenüber der Baseline • Veränderung der Messwerte der Sieben-Punkte-Fingerstich-Glukose in Woche 12 gegenüber der Baseline • Veränderung des Körpergewichts in Woche 12 gegenüber der Baseline **Explorative Wirksamkeitsendpunkte** • Nüchterninsulin • HOMA-β (Homeostasis Model Assessment of β-cell function [Homöostasemodell-Bewertung der Betazellfunktion), QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index [quantitativer Insunlinsensitivität-Insulintest-Index]) und HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance [Homöostasemodell-Bewertung der Insulinresistenz]) • Lipide und freie Fettsäuren (FFS) **Sicherheitsendpunkte** • Klinische und laborbefundliche unerwünschte Ereignisse • Veränderung gegenüber der Baseline und vordefinierte Grenzen einer Veränderung von sicherheitsbezogenen Laborparametern • Klinische Sicherheitsparameters (Veränderung von Vitalzeichen und EKG gegenüber der Baseline)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der Datenanalyseplan (DAP) sieht vor, dass das statistische Analysemodell für die Wirksamkeitsendpunkte ein Screening-HbA1c-Stratum (8,5 % oder > 8,5 % bei Visite 3/in Woche 2) und den Baseline-HbA1c-Spiegel als eine Kovariate beinhaltet. Angesichts einer stark korrelierten glykämischen

		Baseline-Kovariate kann ein begrenzter Zusatznutzen des HbA1c-Stratum-Terms für das Modell erwartet werden. Daher wurde der HbA1c-Stratum-Term im endgültigen Analysemodell für alle Wirksamkeitsendpunkte gestrichen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Diese Studie wurde so ausgelegt, dass 100 Patienten pro Behandlungsgruppe randomisiert in die Studie aufgenommen wurden. Es wurde erwartet, dass ungefähr 3 % dieser Patienten die Studie abbrechen würden, bevor eine Messung von HbA1c vorliegt. Somit könnten ungefähr 97 Patienten pro Gruppe über Daten (imputierte oder tatsächliche) für die Analyse zur Verfügung stehen. Eine Stichprobengröße von N = 97 Patienten pro Gruppe hätte eine 93%ige Teststärke, um einen wahren Unterschied der mittleren Veränderung von HbA1c gegenüber der Baseline zwischen 2 Gruppen in Woche 12 von 0,5 % festzustellen. Das 95 %-KI um den Inter-Gruppen-Unterschied hätte eine ungefähre Halbbreite von 0,28 %. Diese Berechnung verwendete eine Schätzung der Standardabweichung von 1,0 % mit $\alpha = 0,05$ und einen zweiseitigen Test. Die beobachtete SD aus dem MK-0767-Prüfplan 012 war 0,72 % bei Patienten mit einem Baseline-HbA1c zwischen 6,5 und 8,5 % und 0,92 % bei Patienten mit einem Baseline-HbA1c zwischen 7 % und 10 %. Für die Teststärken-Berechnungen wurde ein größerer SD-Schätzwert von 1,0 % verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden drei Zwischenanalysen durchgeführt. Alle 3 Analysen wurden für die Planung der Phase-III-Studien verwendet und hatten keine Auswirkungen auf die Durchführung der laufenden Studie. Die erste Zwischenanalyse wurde im DAP konzipiert. Diese Zwischenanalyse sollte die glykämische 6-Wochen-Wirksamkeit von MK-0431 unter Betrachtung der HbA1c-Veränderung gegenüber der Baseline prüfen. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsdaten wurden ebenfalls analysiert. Obwohl dies nicht im DAP vorgesehen war, wurde eine zweite Zwischenanalyse zu HbA1c in Woche 12 durchgeführt, um die Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse zu erhärten, und es wurde eine dritte Zwischenanalyse mit einer Grundlage von 97 % der insgesamt randomisierten Patienten durchgeführt, um zeitnahe Entscheidungen zur Dosiswahl und dem Studiendesign von Phase III zu erleichtern. Der Zweck dieser Zwischenanalysen war primär die Planung von zukünftigen Studien, nicht die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund positiver Ergebnisse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mithilfe des interaktiven Sprachbeantwortungssystems (Interactive Voice Response System, IVRS).

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden gemäß früherer antihyperglykämischer Therapie (beim Screening auf antihyperglykämische Medikation eingestellt oder nicht) und dem Screening-HbA1c (≤ 8,5 % oder > 8,5 %) in Woche 2 in 4 Strata 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	Nach dem Placebo-Run-in-Zeitraum wurden Patienten, die eingewilligt hatten und alle Auswahlkriterien erfüllten, bei Visite 4 (Tag 1) randomisiert durch das interaktive Sprachbeantwortungssystem (IVRS), basierend auf einem computergenerierten Zuweisungsschema, einer von 5 Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Patienten wurden gemäß früherer antihyperglykämischer Therapie (beim Screening auf antihyperglykämische Medikation eingestellt oder nicht) und dem Screening-HbA1c (≤ 8,5 % oder > 8,5 %) in Woche 2 in 4 Strata stratifiziert. Danach wurden die Patienten innerhalb jedes Stratums in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1 randomisiert der MK-0431-25-mg-QD-, MK-0431-50-mg-QD-, MK-0431-100-mg-QD-, MK-0431-50-mg-BID- oder der Placebo-Behandlungsgruppe zugewiesen. Jedes Arzneimittelkit hatte eine Etikett (single-panel label) mit Angabe der Prüfplannummer, Anzahl der Flaschen, der Kontrollnummer, des Wiederholungsprüfungsdatums, sowie eine eindeutige IVRS-Komponenten-ID-Nummer. Einem einzelnen Patienten wurde jeweils nur eine Zuweisungsnummer zugeteilt. Es wurden keine erneuten Baseline- und/oder Zuweisungsnummern für Patienten vergeben, die die Studie abbrachen oder aus ihr ausschieden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Abteilung für Biostatistik erstellte das randomisierte Zuweisungsschema für die Zuteilung der Studienbehandlung. Die Patienten wurden mit dem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) bei Visite 4/an Tag 1 randomisiert.
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,	a) Ja b) Ja c) Ja MK-0431 und das passende Placebo wurden als 25-, 50- und 100-mg-Tabletten bereitgestellt. Alle Placebos wurden mit dem Aussehen der wirkstoffhaltigen Tabletten hergestellt, damit die Behandlung verblindet ist. Das IVRS wurde verwendet, um die Patienten zu entblinden und die Identität des Arzneimittels offenzulegen. Merck stellte keine

	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offenlegungsumschläge mit den klinischen Versorgungsmaterialien zur Verfügung. Die Informationen zur Arzneimittelidentifikation wurden nur offengelegt, falls es für das Wohlergehen des Patienten notwendig war. Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um den Patienten nicht zu entblinden, außer wenn es notwendig war. Vor der Entblindung musste der Prüfarzt versuchen, den klinischen Monitor von Merck zu kontaktieren. Jede am Prüfzentrum erfolgte Entblindung musste dokumentiert werden. Es wurde im Verlauf der Studie ein Patient entblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die MK-0431-Tabletten wurden in 3 Flaschen abgepackt. Flasche A und Flasche B enthielten jeweils 21 Tabletten; Flasche C enthielt 42 Tabletten. Es wurden täglich insgesamt 4 Tabletten vom Patienten eingenommen. Drei Tabletten (1 Tablette aus jeder Flasche) wurden vor dem Frühstück eingenommen und 1 Tablette (aus Flasche C) wurde vor dem Abendessen eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden zwei Patientenpopulations-Konzepte für die Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt: die „modifizierte Intention-to-Treat“(MITT)-Population und die „Per-Protokoll“(PP)-Population. Die Wirksamkeitsanalyse, die die MITT-Population verwendete, war die primäre Analyse. Die modifizierte Intention-to-Treat-Population umfasste alle Patienten, die randomisiert der doppelblinden Therapie zugewiesen wurden und mindestens eine Dosis der Studientherapie erhielten. **<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u>** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde die Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline mithilfe eines Kovarianzanalyse (Analysis of covariance, ANCOVA)-Modells mit Termen für die Behandlung, das Stratum der früheren antihyperglykämischen Therapie (bei Visite 1 auf antihyperglykämische Medikation eingestellt oder nicht) und dem HbA1c-Baselinewert als eine Kovariate analysiert. Im DAP war ein Screening-HbA1c-Stratum (≤ 8,5 % oder > 8,5 % bei Visite 3/in Woche 2) als Modellterm vorgesehen, wurde aber aufgrund des begrenzten Zusatznutzens für das Modell und wegen des Baseline-HbA1c-Spiegels als Kovariate entfernt. **<u>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt</u>** Das oben angesprochene ANCOVA-Modell wurde verwendet, um die Inter-Gruppen-Unterschiede für die Veränderung von FPG, Fruktosamin, durchschnittlicher 7-Punkte-SBGM und Körpergewicht in Woche 12 gegenüber der Baseline zu untersuchen. Der Baselinewert jedes Parameters war im Modell die Kovariate. **<u>Explorative Endpunkte</u>** Das oben angesprochene ANCOVA-Modell wurde auch verwendet, um die

		Veränderung des Nüchterninsulin, HOMA-Betazellfunktions-Index (HOMA-β, ein Steady-State-Index der Insulinsekretion), QUICKI und HOMA-Insulinresistenz-Index (HOMA-IR) in Woche 12 gegenüber der Baseline sowie die prozentuelle Veränderung der Lipidparameter und FFS in Woche 12 gegenüber der Baseline zu untersuchen. Obwohl HOMA-β, QUICKI, HOMA-IR, Lipide und FFA keine vorab festgelegten Endpunkte im DAP waren, wurden sie explorativ analysiert, um den Effekt von MK-0431 auf diese Parameter zu beurteilen und den Wirkmechanismus von MK-0431 besser zu verstehen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen</u>** Die folgenden Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (d. h. Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline) wurden durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungseffekte in den verschiedenen Subgruppen übereinstimmend waren. Die Prüfung der Behandlungs-Subgruppen-Wechselwirkungen erfolgte mithilfe eines ANOVA/ANCOVA-Modells. Für jeden Subgruppenfaktor beinhaltete das anfängliche ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, das Stratum der früheren antihyperglykämischen Therapie (bei Visite 1 auf eine antihyperglykämische Medikation eingestellt oder nicht), die Subgruppe, die Behandlungs-Subgruppen-Wechselwirkung und den Baselinewert als eine Kovariate. Aufgrund des begrenzten Zusatznutzens des Terms für das Modell und wegen des Baseline-HbA1c-Spiegels als Kovariate wurde das Screening-HbA1c-Stratum (≤ 8,5 % oder > 8,5 % bei Visite 3/in Woche 2) nicht in das original geplante Modell im DAP aufgenommen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	**<u>MK-0431</u>** <u>25 mg QD</u>: a) 111 b) 110 c) 107 <u>50 mg QD</u> a) 112 b) 110 c) 107

	primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>100 mg QD</u> a) 110 b) 110 c) 106 <u>50 mg BID</u> a) 111 b) 111 c) 108 **<u>Placebo</u>** a) 111 b) 111 c) 107
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**<u>MK-0431:</u>** <u>25 mg QD</u> Phase A abgebrochen: N = 16 1. Unerwünschtes Ereignis N = 2 2. Laborbefundliche unerwünschte Ereignisse N = 0 3. Mangelnde Wirksamkeit N = 8 4. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 4 5. Sonstige N = 2 <u>50 mg QD</u> Abgebrochen: N = 8 1. Unerwünschtes Ereignis N = 1 2. Laborbefundliche unerwünschte Ereignisse N = 0 3. Mangelnde Wirksamkeit N = 2 4. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 2 5. Sonstige N = 3 <u>100 mg QD</u> Abgebrochen: N = 18 1. Unerwünschtes Ereignis N = 5 2. Laborbefundliche unerwünschte Ereignisse N = 0 3. Mangelnde Wirksamkeit N = 9 4. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 2 5. Sonstige N = 2 <u>50 mg BID</u> Abgebrochen: N = 11 1. Unerwünschtes Ereignis N = 1

		2. Laborbefundliche unerwünschte Ereignisse N = 1 3. Mangelnde Wirksamkeit N = 2 4. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 2 5. Sonstige N = 5 **Placebo:** Phase A abgebrochen: N = 30 1. Unerwünschtes Ereignis N = 4 2. Laborbefundliche unerwünschte Ereignisse N = 0 3. Mangelnde Wirksamkeit N = 9 4. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 12 5. Sonstige N = 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (erster rekrutierter Patient [FPI]): 19. August 2003 Studienabschlussdatum (letzter abgeschlossener Patient [LPO]): 21. Juli 2004
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

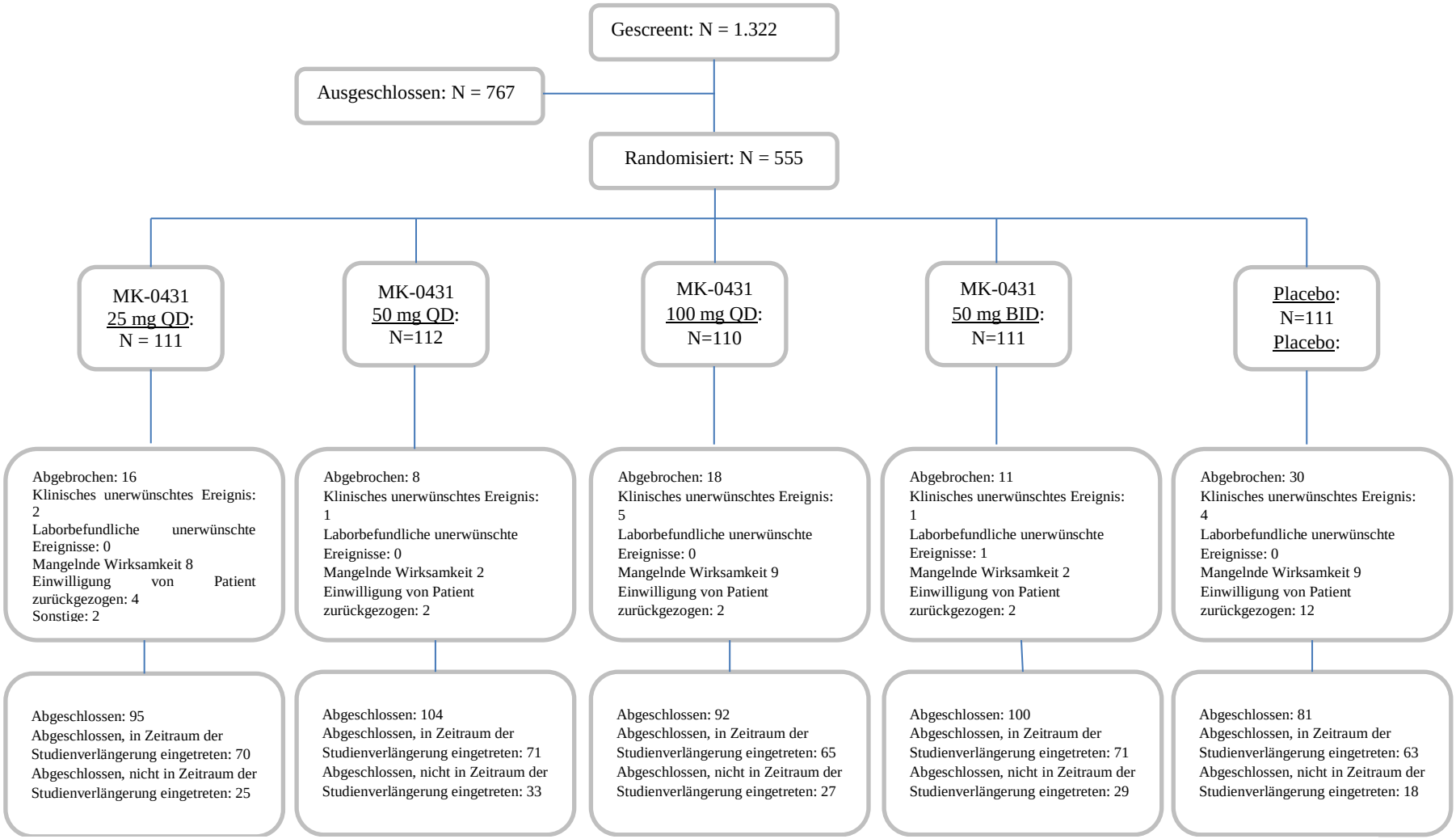


Abbildung 4-20: Flow-Chart zur Studie P014

Tabelle 4-195 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P014-10

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende glykämische Kontrolle aufweisen: **Primär:** (1) Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-0431 **Sekundär:** Über 52 Wochen: (4) Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit von MK-0431 zur Senkung des Hämoglobins A1c (HbA1c) (5) Schätzung der Veränderungen der glykämischen Kontrolle gegenüber der Baseline (z. B. Nüchternplasmaglukose (Fasting plasma glucose, FPG) und Messungen zur eigenständigen Glukoseüberwachung (Self-blood glucose monitoring, SBGM) unter MK-0431-Behandlung (6) Schätzung des Unterschieds der Inzidenz von ausgewählten unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen unter MK-0431 verglichen mit einer Metformin-Behandlung (7) Schätzung der Inzidenz und Schwere von Hypoglykämie unter MK-0431-Behandlung (8) Schätzung der Veränderungen des Körpergewichts unter MK-0431-Behandlung gegenüber der Baseline **Hypothesen:** Es gibt keine Hypothesen für diese Verlängerung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelte sich um eine 40-wöchige Verlängerung der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie „MK-0431, Prüfplan 014-00“ oder eines ihrer nachfolgend veränderten Prüfpläne. Diese Verlängerung begann mit Visite 10/Woche 12 (erste Visite der Verlängerungsstudie) und wurde weitere 40 Wochen bis Visite 15/Woche 52 fortgeführt. 338 Patienten aus der Basisstudie, die Visite 9/Woche 12 (letzte doppelblinde Studienvisite) erreichten, traten in die Studienverlängerung 1 ein. Jeder Patient, der in die Verlängerungsstudie eintrat, behielt die Zuweisungsnummer, die ihm während der Basisstudie zugewiesen wurde.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 014-11:** Studiendesign und -dauer: Abschnitte mit Erklärung der 100-mg-QD-Dosisumstellung bei Patienten überarbeitet, die sich aktuell in den folgenden L-000224715-Behandlungsgruppen befinden: 25, 50 mg QD und 50 mg BID. Für diese Dosis wurde bei der Zwischenanalyse dieser Studie

		PN014) und einer ähnlichen Dosisbereichsfindungsstudie der Phase IIb, die zweimal tägliche Dosen (PN010) untersuchte, gezeigt, dass sie maximale Verbesserungen bei verschiedenen glykämischen Endpunkten ergab. Der folgende Satz wurde ergänzt: „Patienten in der Metformin-Behandlungsgruppe erhalten ein passendes Placebo zur L-000224715-100-mg-Tablette, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.“
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** 10. Die doppelblinde Studie wurde abgeschlossen. 11. Die Behandlungstreue zur Prüfintervention war während des doppelblinden Behandlungszeitraums der Basisstudie ≥ 75 %. 12. Die Verfahren der Verlängerungsstudie wurden verstanden und eine Zustimmung zur Teilnahme an der Verlängerung durch Unterzeichnung einer schriftlichen Einwilligungserklärung erteilt. 13. Der Patient war ein Mann oder eine nicht schwangere Frau. Gebärfähige Frauen mussten die per Prüfplan vorgegebenen Verhütungsmethoden anwenden, wie vorher in der Basisstudie dargestellt. **<u>Ausschlusskriterien</u>** 1. Serumkreatinin-Konzentrationen von Visite 8/Woche 8: Bei ≤ 65 Jahre alten Patienten ein Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (≥ 132,7 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,4 mg/dl (≥ 123,9 µmol/l) bei Frauen. Bei > 65 Jahre alten Patienten ein Serumkreatinin ≥ 1,2 mg/dl bei Männern und ≥ 1,1 mg/dl bei Frauen. 2. Kongestive Herzinsuffizienz (KHI), die eine pharmakologische Behandlung erforderte 3. Jede andere Kontraindikation zur Anwendung von Metformin, die in der Packungsbeilage für das Land, in dem sich das Prüfzentrum befindet, beschrieben wird 4. Jede Erkrankung oder Therapie, die nach Meinung des Prüfarztes möglicherweise ein Risiko für den Patienten darstellte oder bedeutete, dass eine Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	41 Prüfzentren in den Vereinigten Staaten und 31 Prüfzentren in Europa.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Vor der Genehmigung des Prüfplan-Amendments zur Dosisumstellung (014-11) wurde Patienten, denen in der Basisstudie randomisiert MK-0431 zugewiesen wurde, weiter ihre Basisstudiendosis MK-0431 verabreicht: MK-0431 (25, 50 oder 100 mg). MK-0431 oder passende Placebotabletten wurden in 3 Flaschen (Flasche A [25 mg], B [50 mg oder 100 mg] und C [50 mg]) abgepackt und 850 mg Metformin oder das passende Placebo wurden in 1 Flasche (Flasche D) abgepackt. Flasche A und Flasche B enthielten jeweils 35 Tabletten; Flasche C und Flasche D enthielten 70 Tabletten. Ab der ersten Visite der Verlängerungsstudie (Visite 10) wurden vom Patienten täglich insgesamt 5 Tabletten eingenommen: 1 Tablette jeweils aus den Flaschen A, B, C und D wurde vor dem Frühstück eingenommen und 1 Tablette aus Flasche C wurde vor dem Abendessen eingenommen. Nach 4 Wochen (Visite 11) sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette aus Flasche D vor dem Abendessen einnehmen

		(Einnahme von täglich insgesamt 6 Tabletten durch die Patienten, 1 Tablette aus jeder Flasche vor dem Frühstück und 1 Tablette jeweils aus Flasche C und D vor dem Abendessen). Nach der Genehmigung des Prüfplan-Amendments zur Dosisumstellung (014-11) sollten die Patienten in jeder MK-0431-Behandlungsgruppe die 100-mg-QD-Dosis einnehmen, während die Patienten in den Placebo/Metformin-Behandlungsgruppe eine passende MK-0431-Placebotablette verabreicht wurde. 100 mg MK-0431 oder passende Placebotabletten wurden in 1 Flasche (Flasche Y) abgepackt und Metformin 850 mg oder das passende Placebo weiter in 1 Flasche (Flasche D) abgepackt. Flasche Y enthielt 35 Tabletten und Flasche C enthielt 70 Tabletten. Eine Tablette jeweils aus Flasche Y und D wurde vor dem Frühstück eingenommen und 1 Tablette aus Flasche D sollte vor dem Abendessen eingenommen werden. Die Flaschen A, B und C wurden nicht weiter genutzt. Die Prüfinterventions-Kits enthielten die entsprechende Anzahl an Tabletten für das Visitenintervall plus 1 Woche Extradosis, damit eine verspätete Visite keine Unterbrechung der Studientherapie verursachen würde.
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäre Endpunkte</u>**
		• Veränderung des HbA1c (%) in Woche 25 gegenüber der Baseline
		• Veränderung des HbA1c (%) in Woche 52 gegenüber der Baseline
		• Durch HbA1c von Woche 25 bis Woche 52 bestimmter Beständigkeitskoeffizient (Coefficient of Durability, COD)
		
		<u>Sekundäre Endpunkte</u>
		• Veränderung der Nüchternplasmaglukose (mg/dl) in Woche 25 gegenüber der Baseline
		• Veränderung der Nüchternplasmaglukose (mg/dl) in Woche 52 gegenüber der Baseline
		• Veränderung des durchschnittlichen Sieben-Punkte-Fingerstich-Glukosewerts (mg/dl) in Woche 25 gegenüber der Baseline
		• Veränderung des durchschnittlichen Sieben-Punkte-Fingerstich-Glukosewerts (mg/dl) in Woche 52 gegenüber der Baseline
		• Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dl) in Woche 52 gegenüber der Baseline
		  • Prozentuale Veränderung der Triglyzeride (mg/dl) in Woche 52 gegenüber der Baseline
		  • Prozentuale Veränderung des HDL-C (mg/dl) in Woche 52 gegenüber der Baseline
		  • Prozentuale Veränderung des LDL-C (mg/dl) in Woche 52 gegenüber der Baseline
		  • Prozentuale Veränderung des Nicht-HDL-C (mg/dl) in Woche 52 gegenüber der Baseline

6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Der Datenanalyseplan (DAP) legte fest: „Die Beständigkeit der MK-0431-

<table>
<tr><td></td><td>Studienbeginn, mit Begründung</td><td>Behandlungseffekte wird durch Untersuchung des Zeitprofilplots der mittleren Veränderung gegenüber der Baseline bezüglich HbA1c und FPG über die Zeit für MK-0431-50-mg- BID/100-mg-QD- und die MK-0431-100-mg-QD-/100-mg-QD-Behandlungsgruppen geprüft.“ Jedoch wurden auch die anderen drei Arme in den Zeitverlaufsplot eingeschlossen, um die Beständigkeit und langfristige Wirksamkeit von MK-0431 in den zwei Behandlungsgruppen mit einer Gesamttagesdosis (Total day dose, TDD) von 100mg besser zu verstehen; derselbe Plot wurde auch für die Analyse der Woche 52 Abschließenden dargestellt, um als Sensitivitätsanalyse für die Beständigkeitsprüfung zu dienen.</td></tr>
<tr><td>7</td><td>Fallzahl</td><td></td></tr>
<tr><td>7a</td><td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td><td>Die Studie wurde so ausgelegt, dass 500 Patienten (100 pro Behandlungsgruppe) randomisiert in die Basisstudie aufgenommen wurden. Falls 70 bis 80 % der 100 Patienten pro Behandlungsgruppe in die Verlängerungsstudie eintreten, würden in jeder Behandlungsgruppe etwa 70 bis 80 Patienten für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen in der Verlängerungsstudie zur Verfügung stehen. Tabelle 4-196 zeigt die halbe Breite des 95 %-Konfidenzintervalls um die Innergruppenunterschiede der mittleren Veränderung der zwei wichtigen Wirksamkeitsendpunkte gegenüber der Baseline.

Tabelle 4-196 (Anhang): Halbe Breite des 95 %-Konfidenzintervalls der Wirksamkeitsendpunkte

Half-Width of 95% CI for Key Efficacy Endpoints

<table>
<tr><th rowspan="2">Endpoint</th><th rowspan="2">SD†</th><th colspan="2">Half-Width of 95% CI for Within-Group Difference</th></tr>
<tr><th>N=80</th><th>N=70</th></tr>
<tr><td>HbA1c (%)</td><td>1.0</td><td>0.22</td><td>0.23</td></tr>
<tr><td>FPG (mg/dL)</td><td>37.2</td><td>8.2</td><td>8.7</td></tr>
<tr><td colspan="4">† SD values based upon MK-0431 Protocol 010.
N = Number of patients in each treatment group.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Für diese Verlängerungsstudie wurden keine Zwischenanalysen geplant. Nachdem alle Patienten
Woche 52 erreicht hatten, wurde die Studie für den Sponsor (nicht die Prüfärzte und Patienten) entblindet und analysiert, um den klinischen Studienbericht für die zulassungsbehördliche Einreichung und Aktualisierung vorzubereiten.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Die Patienten in der Basisstudie, die zur Randomisierung geeignet waren, wurden mithilfe eines interaktiven Sprachbeantwortungssystems (Interactive voice response system, IVRS) zugewiesen. Die</td></tr>
</table>

		Behandlungszuweisungen zu den MK-0431-Dosen bei der Randomisierung wurden weiter fortgesetzt in der Verlängerungsstudie, während Patienten mit zugewiesenem Placebo bei Eintritt in die Verlängerungsstudie mit Visite 10/Woche 12 auf Metformin umgestellt wurden (Basisstudien-Zuweisungsschema). Die Patienten in allen MK-0431-Behandlungsgruppen wurden nach Genehmigung des Amendments PN014-11 am Prüfzentrum auf 100 mg MK-0431 QD und Erhalt des Arzneimittelvorrats am Prüfzentrum umgestellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung der Patienten ist gemäß den folgenden Kriterien stratifiziert: (1) Stratum der früheren antidiabetischen Therapie (auf antidiabetische Medikation eingestellt oder nicht) bei Visite 1; (2) HbA1C-Spiegel (8,5 % oder > 8,5 %) bei Visite 3/Woche 2.
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	Bei Visite 4/an Tag 1 wurde allen geeigneten Patienten eine Zuweisungsnummer zugeteilt, die vom interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) mithilfe eines zentralisierten Randomisierungsschemas bereitgestellt wurde. Jedem Patienten kann nur eine Zuweisungsnummer zugeteilt werden, die unter Verblindung festlegt, welche Behandlung er oder sie erhalten soll. Es wurden Patientenkits für die Visiten 10, 11, 12, 13 und 14 vorbereitet und über das IVRS verteilt. Jeder Patient erhielt insgesamt 5 Kits im Verlauf der Verlängerungsstudie (Visite 10, 11, 12, 13 und 14), die als eine Kitbox pro Visite ausgegeben wurden. Vor der Dosisumstellung enthielten die Kits 3 Flaschen MK-0431/Placebo (Flaschen A, B und C) und 1 Flasche Placebo/Metformin (Flasche D) pro Kit. Nach der Dosisumstellung enthielten die Kits 2 Flaschen MK-0431/Placebo (Flasche Y) und 2 Flaschen Placebo/Metformin (Flasche D) pro Kit. Jedes Patientenkit hatte ein Einzelpanel-Etikett mit Angabe der Prüfplannummer, der Anzahl der Flaschen, der Kontrollnummer, des Wiederholungsprüfungsdatums, sowie eine eindeutige IVRS-Komponenten-ID-Nummer.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die statistische Analyse der aus dieser Verlängerungsstudie gewonnenen Daten liegen in der Verantwortlichkeit der Abteilung Clinical Biostatistics (Klinische Biostatistik) der MSD Research Laboratories (MSD-Forschungslabore).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	d) Ja e) Ja f) Ja

	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nachdem alle Patienten Woche 52 erreicht hatten, wurde die Studie für den Sponsor (nicht die Prüfärzte und Patienten) entblindet und analysiert, um den klinischen Studienbericht für die zulassungsbehördliche Einreichung und Aktualisierung vorzubereiten. Diese Studie befolgt das MSD-interne Verblindungsverfahren, d. h. neben dem Personal am Prüfzentrum und den Patienten ist auch das MSD-Forschungspersonal während des Studienzeitraums und bevor der Datenbestand vollständig und als sauber erklärt wird, gegenüber der Behandlungszuweisung der Patienten verblindet. Das MSD-Forschungspersonal bleibt so lange gegenüber den einzelnen Behandlungszuweisungen der Patienten verblindet, bis die Basisstudie abgeschlossen ist, die interne Prüfung der Studiendaten auf Patientenebene beendet und die Datendatei zur Analyse gesperrt ist. Prüfärzte und Patienten bleiben gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet, bis alle Patienten die zweite Verlängerungsstudie abgeschlossen haben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten in jeder MK-0431-Behandlungsgruppe sollten die 100-mg-QD-Dosis einnehmen, während den Patienten in der Placebo/Metformin-Behandlungsgruppe eine passende MK-0431-Placebotablette verabreicht wurde. 100 mg MK-0431 oder passende Placebotabletten wurden in 1 Flasche (Flasche Y) abgepackt und Metformin 850 mg oder das passende Placebo weiter in 1 Flasche (Flasche D) abgepackt. Flasche Y enthielt 35 Tabletten und Flasche C enthielt 70 Tabletten. Eine Tablette jeweils aus Flasche Y und D sollte vor dem Frühstück eingenommen werden und 1 Tablette aus Flasche D sollte vor dem Abendessen eingenommen werden. Die Flaschen A, B und C wurden nicht weiter genutzt. Die Prüfinterventions- Kits enthielten die entsprechende Anzahl an Tabletten für das Visitenintervall plus 1 Woche Extradosis, damit eine verspätete Visite keine Unterbrechung der Studientherapie verursachen würde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für HbA1c, FPG und die durchschnittliche SBGM-7-Punkte-Messung wurde die Veränderung gegenüber der Baseline mit einer Kovarianzanalyse (Analysis of covariance, ANCOVA) geprüft. Das ANCOVA-Modell beinhaltete Bestimmungen zur Behandlung (die fünf Behandlungsgruppen per Randomisierung), dem Stratum der früheren antihyperglykämischen Therapie (bei Visite 1 auf antihyperglykämische Medikation eingestellt oder nicht) und den Baselinewert als eine Kovariate. Der Kleinste-Quadrate (Least squares, LS)-Mittelwert und das 95 %-Konfidenzintervall (KI) des Intra-Gruppenvergleichs wurden für die 5 Behandlungsgruppen angegeben sowie für die zusammengelegte MK-0431-100-mg-TDD-Gruppe, zu der die MK-0431-50-mg-BID/100-mg-QD- und MK-0431-100-mg-QD-/100-mg-QD-Behandlungsgruppen in Woche 25 zählten, und für die MK-0431-50-mg-BID/100-mg-QD- und die MK-0431-100-mg-QD/100-mg-QD-Behandlungsgruppen und die zusammengelegte MK-0431-100-mg-TDD-

		Gruppe in Woche 52 angegeben. Für anhand des Lipidprofils gemessene oder abgeleitete Endpunkte (d. h. Triglyzeride, LDL-C, HDL-C, Nicht-HDL-C) wurde die prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 52 ähnlich für die MK-0431-50-mg-BID/100-mg-QD- und die MK-0431-100-mg-QD/100-mg-QD-Behandlungsgruppen mit dem ANCOVA-Modells geprüft. Die Beständigkeit der MK-0431-Behandlungseffekte wurde durch Untersuchung des Zeitprofilplots der mittleren Veränderung von HbA1c und FPG über die Zeit gegenüber der Baseline bewertet. Es werden die LS-Mittelwerte (SE (Standard error [Standardfehler])) über die Zeit dargestellt werden. Der Beständigkeitskoeffizient (COD), definiert als die Steigung des Zeitprofils der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline, wurde für die MK-0431-50-mg-BID/100-mg-QD- und die MK-0431-100-mg-QD/100-mg QD-Behandlungsgruppen über kleinste Quadrate unter Verwendung der durch die ANCOVA-Modelle in den Wochen 25 bis 52 erzeugten LS-Mittelwerte abgeleitet und sein 95 %-KI angegeben. Die Standardfehler des COD werden per Bootstrapping der Teilnehmer innerhalb der Behandlungsgruppen berechnet. Die Schätzung des COD liefert eine quantitative Bewertung der Rate der Verschlechterung einer Behandlung nach Erreichen ihrer maximalen Wirksamkeit. Eine Behandlung mit größerem COD tendiert dazu, weniger „beständig“ zu sein als eine Behandlung mit kleinerem COD. Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Prüfung aller Sicherheitsparameter untersucht, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht, Vitalzeichen und EKG. Es wurden zusammenfassende Tabellierungen (N, Mittelwert [oder Median], SD, mittlere [oder mediane] Veränderung/prozentuale Veränderung) und die 95 %-KIs für Intra-Gruppen-Mittelwerte ermittelt. Inter-Gruppen-Unterschiede wurden für ausgewählte unerwünschte GI-Ereignisse geschätzt. Es wurden keine inferentiellen p-Werte angegeben. Die Analysen aller Wirksamkeitsvariablen verwendeten das Konzept des Einschlusses aller behandelten Patienten (All patients treated, APT). Die Patientendaten wurden entsprechend der bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung analysiert, unabhängig von der im Verlauf der Studie erhaltenen Behandlung; der Einschluss war von dem Vorliegen einer Baseline-Messung, der Einnahme mindestens einer Studiendosis und einer Messung nach der Randomisierung abhängig. Die fehlenden Daten wurden mit der Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Methode ergänzt. Um den störenden Einfluss einer Notfalltherapie zu umgehen, wurden Daten nach Beginn einer Notfalltherapie als fehlend eingestuft. Die nunmehr fehlenden Daten wurden ebenfalls mit der LOCF-Methode ergänzt. Für die Sicherheitsanalysen wurden zwei Konzepte herangezogen. Beide verwendeten die Population aller Patienten entsprechend der Behandlung (All Patients as Treated, APaT). Die APaT-Population setzt sich aus allen Patienten zusammen, die in der Verlängerung mindestens eine Dosis der Studientherapie erhalten haben. Jeder Patient wird in der

		Behandlungsgruppe des Arzeimittels gezählt, welches er tatsächlich erhalten hat. Es wurde keine Imputation für fehlende Daten vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen angegeben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	**MK-0431** 25 mg QD/100 mg QD: d) 70 (in Verlängerungsstudie eingetreten) e) 70 f) Phase A: 70 50 mg QD/100 mg QD: d) 69 (in Verlängerungsstudie eingetreten) e) 69 f) Phase A: 68 100 mg QD/100 mg QD: d) 65 (in Verlängerungsstudie eingetreten) e) 65 f) Phase A: 65, Phase B: 65 50 mg BID/100 mg QD: d) 71 (in Verlängerungsstudie eingetreten) e) 71 f) Phase A: 69, Phase B: 69 **Placebo/Metformin** d) 63 (in Verlängerungsstudie eingetreten) e) 63 f) Phase A: 62
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	**MK-0431** 25 mg QD/100 mg QD: Phase A abgebrochen: N = 13

	Randomisierung mit Angabe von Gründen	1. Unerwünschtes Ereignis N = 0 2. Mangelnde Wirksamkeit N = 0 3. Lost-to-Follow-up N = 0 4. Sonstige N = 4 5. Patient umgezogen N = 1 6. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 8 7. Abweichung vom Prüfplan N = 0 <u>50 mg QD/100 mg QD:</u> Phase A abgebrochen: N = 13 1. Unerwünschtes Ereignis N = 3 2. Mangelnde Wirksamkeit N = 3 3. Lost-to-Follow-up N = 1 4. Sonstige N = 0 5. Patient umgezogen N = 0 6. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 5 7. Abweichung vom Prüfplan N = 1 <u>100 mg QD/100 mg QD:</u> Phase A abgebrochen: N = 16 1. Unerwünschtes Ereignis N = 2 2. Mangelnde Wirksamkeit N = 6 3. Lost-to-Follow-up N = 1 4. Sonstige N = 0 5. Patient umgezogen N = 0 6. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 7 7. Abweichung vom Prüfplan N = 0 <u>50 mg BID/100 mg QD:</u> Phase A abgebrochen: N = 10 1. Unerwünschtes Ereignis N = 2 2. Mangelnde Wirksamkeit N = 2 3. Lost-to-Follow-up N = 2 4. Sonstige N = 0 5. Patient umgezogen N = 0 6. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 4 7. Abweichung vom Prüfplan N = 0 **<u>Placebo/Metformin</u>** Phase A abgebrochen: N = 12 1. Unerwünschtes Ereignis N = 4 2. Mangelnde Wirksamkeit N = 2 3. Lost-to-Follow-up N = 0 4. Sonstige N = 1

		5. Patient umgezogen N = 0 6. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 5 7. Abweichung vom Prüfplan N = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Erster rekrutierter Patient [FPI]): 22. Dezember 2003 Studienabschlussdatum (Letzter abgeschlossener Patient [LPO]): 09. Mai 2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

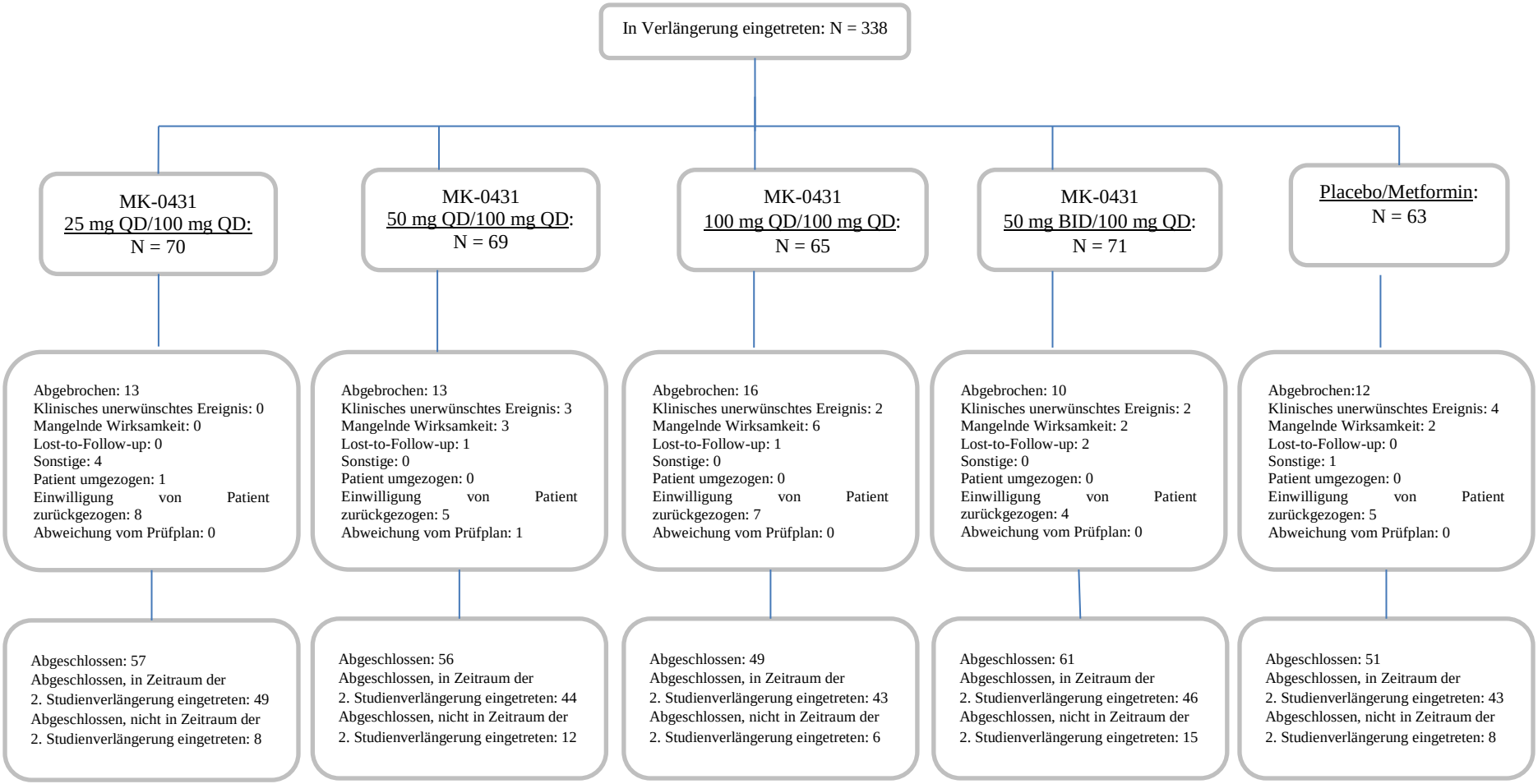


Abbildung 4-21: Flow-Chart zur Studie P014-10

Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie P014-20

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen:** **Primär:** Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptinphosphat (Sitagliptin) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. **Sekundär:** (1) Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit von Sitagliptin zur Senkung des Hämoglobin-Wertes A1c (HbA1c); (2) Schätzung der Veränderungen der glykämischen Kontrolle gegenüber des Baseline-Wertes (z. B. Nüchternplasmaglukose (Fasting plasma glucose, FPG)-Messungen) unter Sitagliptin-Behandlung; (3) Schätzung des Unterschieds der Inzidenz von ausgewählten unerwünschten gastrointestinalen (GI) Ereignissen unter Sitagliptin verglichen mit einer Metformin-Behandlung; (4) Schätzung der Inzidenz und Schwere von Hypoglykämie unter Sitagliptin-Behandlung; (5) Schätzung der Veränderungen des Körpergewichts unter Sitagliptin-Behandlung gegenüber des Baseline-Wertes.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prüfplan 014-20 ist eine 54-wöchige zweite Verlängerungsstudie im Anschluss an eine 12-wöchige Basisstudie (014) und eine 40-wöchige erste Verlängerungsstudie (014-10). Die zweite Verlängerungsstudie setzte die Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit der längerfristigen Behandlung mit Sitagliptin bei Patienten mit T2DM fort. Patienten, welchen nicht Sitagliptin (100 mg QD) randomisiert zugewiesen wurde, wurden entweder während der ersten Verlängerungsstudie oder bei Eintritt in die zweite Verlängerungsstudie auf 100 mg QD Sitagliptin (die für Phase-III-Studien gewählte Dosis) umgestellt. Patienten, die randomisiert der 100 mg QD Dosis zugewiesen wurden, setzten diese Dosis fort. In Prüfplan 014-20 wurden Patienten, denen während des 12-wöchigen Basisstudienzeitraums randomisiert Placebo zugewiesen wurde, bei Eintritt in die erste Verlängerungsstudie auf Metformin umgestellt und setzten die Einnahme von Metformin dann während beider Verlängerungsstudienzeiträume (d. h. Prüfplan 010-20 und Prüfplan 014-20) fort.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien),	Keine relevanten Veränderungen.

	mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Einschlusskriterien für Prüfplan 010-20 und Prüfplan 014-20 waren identisch. Die Patienten mussten alle unten aufgelisteten Kriterien für die Aufnahme in die zweite Verlängerungsstudie erfüllen. 1. Patienten können in die zweite Verlängerungsstudie eintreten, wenn sie die erste Verlängerungsstudie abgeschlossen haben. 2. Patienten können in die zweite Verlängerungsstudie eintreten, wenn sie ≥ 75 % Compliance mit der Prüfintervention während des Zeitraums der ersten Verlängerungsbehandlung aufwiesen. 3. Patienten können in die zweite Verlängerungsstudie eintreten, wenn sie die Verfahren der zweiten Verlängerungsstudie verstehen und der Teilnahme an dieser Verlängerung durch Übergabe einer schriftlichen Einwilligungserklärung zustimmen. 4. Patienten können in die zweite Verlängerungsstudie eintreten, wenn sie ein Mann oder eine nicht schwangere Frau sind. Gebärfähige Frauen müssen weiter die per Prüfplan vorgegebenen Verhütungsmethoden befolgen, wie vorher in der Basisstudie dargestellt. **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der unten aufgelisteten Kriterien erfüllten, mussten von Prüfplan 014-20 ausgeschlossen werden: 1. Serumkreatinin-Konzentrationen von Visite 16/Woche 52: • Bei ≤ 65 Jahre alten Patienten ein Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (≥ 132,7 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,4 mg/dl (≥ 123,9 µmol/l) bei Frauen. • Bei > 65 Jahre alten Patienten ein Serumkreatinin ≥ 1,2 mg/dl bei Männern und ≥ 1,1 mg/dl bei Frauen. **Hinweis:** > 65 Jahre alte Patienten mit einem Serumkreatinin < 1,5 mg/dl (< 132,7 µmol/l) bei Männern und < 1,4 mg/dl (< 123,9 µmol/l) bei Frauen können teilnehmen, wenn die gemessene oder geschätzte Kreatinin-Clearance (unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel) > 60 ml/min beträgt. Die geschätzte Kreatinin-Clearance in ml/min wurde wie folgt berechnet: Männer: (140 – Alter) x Gewicht (kg)/(Serumkreatinin (mg/dl) x 72) Frauen: [(140 – Alter) x Gewicht (kg)/(Serumkreatinin (mg/dl) x 72)] x 0,85] 2. Kongestive Herzinsuffizienz, die eine pharmakologische Behandlung erfordert. 3. Jede andere Kontraindikation für die Anwendung von Metformin, die in der Packungsbeilage des Landes beschrieben wird, in der sich das

		Prüfzentrum befindet. 4. Jede Erkrankung oder Therapie, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patienten darstellen oder bedeuten könnte, dass eine Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	69 Prüfzentren weltweit erhielten eine zustimmende Bewertung der unabhängigen Ethikkommission (Independent Ethics Committee, IEC)/des Institutional Review Board (IRB) und es wurden ihnen klinische Versorgungsmaterialien zugesandt. 40 dieser Prüfzentren waren in den Vereinigten Staaten und 29 waren in Europa (Deutschland, Ungarn, Island, Litauen, Polen, Vereinigtes Königreich).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Sitagliptin oder das passende Placebo, wie auch Metformin oder das passende Placebo, wurden als Tabletten verabreicht. Das passende Placebo wurde verwendet, um die Studienverblindung aufrecht zu erhalten. Das Aussehen beider Sitagliptin-100 mg-Tabletten und ihrer passenden Placebos könnte sich von den vorigen Sitagliptin- und passenden Placebo-Tabletten, die in den früheren Phasen der Studie (Basis- und erste Verlängerungsstudie) verwendet wurden, unterschieden haben. Sitagliptin oder das passende Placebo sollte einmal pro Tag am Morgen gemäß der Anweisung des Prüfarztes eingenommen werden. 850 mg Metformin oder das passende Placebo sollten zweimal pro Tag eingenommen werden, mit dem Frühstück und dem Abendessen. Patienten, die sich Verfahren mit Kontrastmitteln (z. B. IVP) unterzogen, wurden angewiesen, die Metformintherapie (Flasche D) zu unterbrechen, bis ein Fehlen von klinisch bedeutenden Veränderungen der Nierenfunktion bestätigt war. Sitagliptin und das passende Placebo, wie auch Metformin und das passende Placebo, wurden in Flaschen bereitgestellt. Eine Notfalltherapie, 30 mg Pioglitazon (oder Rosiglitazon in Ländern, in denen Pioglitazon nicht zugelassen war), wurde als offene Tabletten verabreicht, die von den Prüfärzten verordnet wurden. <u>Notfalltherapiekriterien, Notfallmedikation und Dosierung</u> Eine Notfalltherapie war in Prüfplan 014-20 vorgesehen, um es Patienten mit schlechter glykämischer Kontrolle zu ermöglichen, von der fortgesetzten Teilnahme an der Studie zu profitieren, und um die Sammlung eines größeren Datenbestands von Sicherheits- und Verträglichkeitsinformationen zu unterstützen, während eine längere Belastung durch die schlechte glykämische Kontrolle vermieden wird. Im Prüfplan 014-20 wurden 30 mg Pioglitazon als Notfalltherapie verwendet. Für in Ländern teilnehmende Patienten, in denen Pioglitazon nicht zugelassen war, sollte Rosiglitazon substituiert werden.

		Patienten, die eine Notfalltherapie erhielten, wurden in drei Wirksamkeitsanalysen eingeschlossen, wobei die letzte Messung *vor* Beginn der Notfalltherapie vorgenommen wurde. Die primäre Sicherheitsanalyse verwendete alle Daten, einschließlich Daten nach der Notfalltherapie. Bei den sekundären Analysen zur Sicherheit wurden Daten ausgeschlossen, die nach Beginn der Notfalltherapie erhoben wurden. Für Patienten, die in der ersten Verlängerungsstudie (Prüfplan 014-10) eine Notfalltherapie erhielten, war die Teilnahme an der zweiten Verlängerung erlaubt. Patienten, die eine Notfalltherapie erhielten, mussten die Behandlung mit der Prüfintervention (Sitagliptin oder passendem Placebo und Metformin oder Metformin-Placebo) fortgesetzt haben. Die Kriterien für die Notfalltherapie sind folgende: • **Ab Visite 11/Woche 16 und während der zweiten Verlängerung:** FPG durchgehend > 240 mg/dl (innerhalb von 3 bis 7 Tagen wiederholt und bestätigt). • **Ab Visite 16/Woche 52** bis zu (nicht einschließlich) **Visite 18/Woche 70:** HbA1c > 8,0 %. • **Ab Visite 18/Woche 70** bis zu (nicht einschließlich) **Visite 21/Woche 106:** HbA1c > 7,5 %. Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV durften keine Notfallmedikation erhalten. Patienten mit Ödemen mussten sorgfältig überwacht werden, wenn eine Notfallmedikation begonnen wurde. Während der Behandlung mit der Pioglitazon-Notfallmedikation mussten Veränderungen des Körpergewichts sorgfältig überwacht werden. Patienten durften keine Pioglitazon-Notfallmedikation (oder Rosiglitazon in Ländern, in denen Pioglitazon nicht zugelassen war) erhalten, wenn sie irgendwelche Kontraindikationen für die Anwendung von Pioglitazon (Rosiglitazon) aufwiesen, die in der Packungsbeilage des Landes des Prüfzentrums beschrieben waren. Falls eine Notfallmedikation begonnen wurde, musste der Patient entweder mit einer außerplanmäßigen Visite oder einem Telefonkontakt innerhalb von 2 bis 4 Wochen nachbeobachtet werden, um die glykämische Kontrolle und Arzneimittelverträglichkeit zu überprüfen. Patienten, die nicht für eine Notfalltherapie mit Pioglitazon (oder Rosiglitazon in Ländern, in denen Pioglitazon nicht zugelassen war) geeignet waren und die Kriterien für eine glykämische Notfalltherapie (siehe oben) nicht erfüllten, konnten an der Studie nicht teilnehmen.
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Ziele</u>** <u>Primär</u> 1. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. 2. Die sekundären Zielsetzungen von Prüfplan 010-20 und 014-20 unterschieden sich etwas, hauptsächlich aufgrund der verschiedenen verwendeten wirkstoffhaltigen Kontrollbehandlungen (Glipizid in Prüfplan 010-20 und Metformin in Prüfplan 014-20). <u>Sekundär</u> 1. Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit von Sitagliptin zur Senkung des Hämoglobin-Wertes A1c (HbA1c). 2. Schätzung der Veränderungen der glykämischen Kontrolle gegenüber des Baseline-Wertes (z. B. Nüchternplasmaglukose [FPG]-Messungen) unter Sitagliptin-Behandlung. 3. Schätzung des Unterschieds der Inzidenz von ausgewählten unerwünschten gastrointestinalen (GI) Ereignissen unter Sitagliptin verglichen mit einer Metformin-Behandlung. 4. Schätzung der Inzidenz und Schwere von Hypoglykämie unter Sitagliptin-Behandlung. 5. Schätzung der Veränderungen des Körpergewichts unter Sitagliptin-Behandlung gegenüber des Baseline-Wertes.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es gab keine vorgesehene Hypothese in diesen zweiten Verlängerungsstudien. Daher waren eine Bestimmung der Stichprobengröße und eine Teststärkenanalyse nicht von Bedeutung.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie waren keine Zwischenanalysen geplant oder wurden durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten erhielten die Behandlungszuweisungen mithilfe eines interaktiven Sprachbeantwortungssystems (Interactive voice response system, IVRS).

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**<u>Therapiezuweisung und Stratifizierung/Blockbildung</u>** Bei Eignung eines Patienten für die Studie wird ihm/ihr eine Zuweisungsnummer durch das IVRS vergeben. Jeder Patient wird einer von sechs möglichen Behandlungsgruppen, einem Ernährungsprogramm und Sport randomisiert zugewiesen. Die Zuteilung einer Zuweisungsnummer erfolgt nur bei Visite 4/an Tag 1. Jedem Patienten kann nur eine Zuweisungsnummer zugeteilt werden. Die Patienten werden randomisiert, um L-000224715 BID zu erhalten: 5, 12,5, 25 oder 50 mg; Glipizid oder Placebo. L-000224715, Placebo und Glipizid werden als Tabletten verabreicht. Die Patienten werden anhand des (1) Diabetesbehandlungsstatus (beim Screeningtermin/**Visite 1/in Woche 7 auf orale antidiabetische Medikation eingestellt oder nicht)** und (2) HbA1c bei **Visite 3/in Woche 2** stratifiziert. Die Strata sind folgende: • **Stratum 1: Nicht auf antidiabetische Medikation eingestellt, HbA1c 8,5 %** • **Stratum 2: Nicht auf antidiabetische Medikation eingestellt, HbA1c > 8,5 %** • **Stratum 3: Auf antidiabetische Medikation eingestellt, HbA1c 8,5 %** • **Stratum 4: Auf antidiabetische Medikation eingestellt, HbA1c > 8,5 %** Diese Stratifizierungsvariablen dienen auch als Variablen zur Blockbildung, wobei ungefähr 40 % der Patienten mit HbA1c > 8,5 % (Stratum 2 und 4 zusammen) zur Aufnahme in die Studie erlaubt sind, sowie ungefähr 50 % der Patienten ohne antihyperglykämische Medikation (Stratum 1 und 2 zusammen) beim Screeningtermin/**Visite 1/in Woche 7**. Die Blockbildung und Stratifizierung, wie auch die Ausgabe der Prüfintervention werden von einem zentralen interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) verwaltet. Die Prüfzentren werden benachrichtigt, wenn ein „Block“ voll ist, um zu verhindern, dass Patienten aufgenommen werden, die sich in diesem Block oder diesen Blöcken befinden (oder potenziell befinden).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Geeignete Patienten erhielten die Behandlungszuweisungen mithilfe eines interaktiven Sprachbeantwortungssystems (IVRS). Patienten, die bei Visite 10/in Woche 12 von Placebo auf eine Behandlung mit Metformin umgestellt wurden (beginnend mit 850 mg, QD für 4 Wochen, dann forcierte Aufdosierung auf 850 mg BID), behielten diese Behandlung während der zweiten Verlängerungsstudie bei. In beiden Prüfplänen behielten die Patienten, die während der ersten Verlängerung auf 100 mg Sitagliptin umgestellt wurden, diese während der zweiten

	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verlängerungsstudie bei. Hingegen wurden Patienten in einer Sitagliptin-Behandlungsgruppe, die während der ersten Verlängerungsstudie noch nicht auf 100 mg Sitagliptin umgestellt wurden, bei anfänglicher Visite (Visite 16/Woche 52) der zweiten Verlängerungsstudie auf 100 mg Sitagliptin QD umgestellt.
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?	Geeignete Patienten erhielten die Behandlungszuweisungen mithilfe eines interaktiven Sprachbeantwortungssystems (IVRS).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Verblindung wurde in den Behandlungsgruppen durch randomisierte, verdeckte Zuteilung von Zuweisungsnummern zu Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung des identischen Aussehens der verabreichten Arzneimittel erreicht. Während dieser zweiten Verlängerungsstudien sollten die Patienten, die bei der Randomisierung in der Basisstudie erhaltene Zuweisungsnummer behalten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sitagliptin oder das passende Placebo, wie auch Glipizid oder das passende Placebo, wurden als Tabletten verabreicht. Das passende Placebo wurde verwendet, um die Studienverblindung aufrecht zu erhalten. Das Aussehen beider Sitagliptin-100 mg-Tabletten und ihrer passenden Placebos könnte sich von den vorigen Sitagliptin- und passenden Placebo-Tabletten, die in den früheren Phasen der Studie (Basis- und erste Verlängerungsstudie) verwendet wurden, unterschieden haben. Sitagliptin oder das passende Placebo sollte einmal pro Tag am Morgen gemäß der Anweisung des Prüfarztes eingenommen werden. Glipizid oder das passende Placebo sollten zweimal pro Tag eingenommen werden: am Morgen vor dem Frühstück und am Abend vor dem Abendessen. Sitagliptin und das passende Placebo wurden in einer einzelnen Flasche bereitgestellt. Glipizid und das passende Placebo wurden in nach Dosisstärke getrennten Blister-Verpackungen bereitgestellt. Die Metformin-Notfalltherapie wurde als offene Tabletten verabreicht, die von den Prüfärzten verordnet wurden.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** Population aller behandelten Patienten (All patients treated, APT): Die Wirksamkeitsanalysen verwendeten die APT-Population als primäres Konzept. Die APT-Population umfasste Patienten, für die eine Messung zum Eintrittszeitpunkt von Interesse (d. h. Baseline Visite 4/Woche 0 oder Eintritt in die zweite Verlängerung Visite 16/Woche 52) und mindestens eine Messung des Wirksamkeitsendpunkts in der zweiten Verlängerung (Messung nach Visite 16/Woche 52 erfolgt) vorlag. Population der Woche-106-Abschließenden: Glukosebezogene Wirksamkeitsendpunkte (siehe Tabelle 9–6) wurden auch unter Heranziehung der Population der Woche-106-Abschließenden als sekundäres Konzept analysiert. Patienten, für die eine Messung zum Eintrittszeitpunkt von Interesse (d. h. Baseline Visite 4/Woche 0 oder Eintritt in die zweite Verlängerung Visite 16/Woche 52) und eine Messung in Woche 106 vorliegt, wurden in die Abschließenden-Population eingeschlossen. Population aller Patienten entsprechend der Behandlung (All Patients as Treated, APaT): Die Analysen aller Sicherheitsergebnisse verwendeten die APaT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die eine Dosis des Arzneimittels der zweiten Verlängerungsstudie einnahmen. Baseline-Definition Die Baseline der Wirksamkeitsendpunkte wurde definiert als die Messung vor der Behandlung von Visite 4/Woche 0/Tag 1 (Randomisierung). Falls diese Messung nicht verfügbar war, wurde die Messung von Visite 3/Woche 2 als Baseline-Wert verwendet. Falls weder die Messung von Visite 3 noch von Visite 4 verfügbar war, wurde der Baseline-Wert als fehlend eingestuft. Diese Patienten wurden nicht in die Analyse der Veränderung gegenüber des Baseline-Wertes für diesen Endpunkt eingeschlossen. Der Baseline-Wert der Sicherheitsendpunkte wurde definiert als letzter verfügbarer Wert vor der Behandlung, falls die Messung von Visite 4/Woche 0/Tag 1 fehlte. **Sicherheitsanalyse** Die Sicherheitsanalyse war die primäre Analyse in dieser zweiten Verlängerungsstudie. Die Sicherheitsanalyse wurde unter Verwendung zweier Konzepte durchgeführt: • Primäres Konzept: Einschluss aller sicherheitsbezogenen Daten eines Patienten, unabhängig vom Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Notfalltherapie.

		• Sekundäres Konzept: Einschluss aller sicherheitsbezogenen Daten eines Patienten vor Beginn einer Notfalltherapie. Der Anteil der Patienten mit klinischen und laborbefundlichen UE und Auffälligkeiten, die die Kriterien vordefinierter Veränderungsgrenzen (Predefined limits of change, PDLC) bei Labor- (Blutchemie und Hämatologie) und EKG-Variablen erfüllten, wurde tabellarisch dargestellt. Inter-Gruppen-Behandlungsunterschiede bei Anteilen von Patienten wurden unter Verwendung der Wilson-Methode für hypoglykämische Episoden (Protokollkarte und UE) und ausgewählte GI-UE (d. h. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Abdominalschmerzen) und die 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für die Behandlungsunterschiede wurden ermittelt. Es wurden keine inferentiellen p-Werte berechnet. Zusammenfassende Statistiken (N, Mittelwert, Standardabweichung (standard deviation, SD) und mittlere (SD), mediane, minimale und maximale Veränderung [oder prozentuale Veränderung]) über den 54-wöchigen Zeitraum der zweiten Verlängerungsstudie wurden für alle kontinuierlichen Sicherheitsvariablen (d. h. Labortests, Vitalzeichen, EKG und Körpergewicht) tabellarisch nach Woche und Behandlungsgruppe dargestellt. Zusätzlich zu den zusammenfassenden Statistiken über die Zeit, die für die kontinuierlichen Laborwerte und Vitalzeichen angegeben wurden, wurden auch Plots der mittleren Veränderung gegenüber der Baseline über den 54-wöchigen Zeitraum der zweiten Verlängerungsstudie dargestellt. Die Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 106 wurde für die kombinierte Analyse mithilfe eines ANCOVA-Modells ausgewertet, unter Einschluss von Termen für den Prüfplan, die Behandlung, das Stratum der früheren antihyperglykämischen Therapie (bei Visite 1 auf antihyperglykämische Medikation eingestellt [nicht naiv] oder nicht eingestellt [naiv]) und mit dem Baseline-Wert als Kovariate. Für die einzelnen Untersuchungen beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die zur Behandlung, das Stratum der früheren antihyperglykämischen Therapie und den Baseline-Wert als eine Kovariate. Die Kleinste-Quadrate (Least squares, LS)-Mittelwerte innerhalb einer Behandlung und die 95%-KI werden für die Behandlungsgruppen im Modell angegeben. Es wurden keine Inter-Gruppen-Vergleiche durchgeführt. LS-Mittelwerte (± Standardfehler [Standard error, SE]) über die Zeit und die zugehörigen Plots werden dargestellt. Das primäre Konzept wurde bei allen Sicherheitsuntersuchungen angewendet. Zusätzlich zum primären Konzept wurde für hypoglykämische Episoden und GI-UE auch das sekundäre Konzept angewendet, wobei Patienten nach Beginn der glykämischen Notfalltherapie ausgeschlossen

		wurden. **<u>Wirksamkeitsanalyse</u>** Die Wirksamkeitsanalyse wurde bei dieser zweiten Verlängerungsstudie als sekundäre Analyse angesehen. Die Veränderungen der Wirksamkeitsvariablen gegenüber der Baseline in Woche 106 wurden für die kombinierte Analyse mithilfe eines ANCOVA-Modells geschätzt, unter Einschluss von Termen für den Prüfplan, die Behandlung, das Stratum der früheren antihyperglykämischen Therapie (bei Visite 1 auf antihyperglykämische Medikation eingestellt [nicht naiv] oder nicht eingestellt [naiv]) und mit dem Baseline-Wert als Kovariate. Für die einzelnen Prüfpläne beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, das Stratum der früheren antihyperglykämischen Therapie und den Baseline-Wert als eine Kovariate. Die LS-Mittelwerte innerhalb einer Behandlung und die 95 %-KI werden für die Behandlungsgruppen im Modell angegeben. Es wurden keine Inter-Gruppen-Vergleiche vorgenommen. Zusammenfassende Statistiken und LS-Mittelwerte (Standardfehler [SE]) über die Zeit werden dargestellt. Die Beständigkeit des Sitagliptin-Behandlungseffekts wurde durch Untersuchung des Zeitprofilplots der mittleren LS-Veränderung von HbA1c und FPG gegenüber der Baseline-Werte bewertet. Der Beständigkeitskoeffizient (Coefficient of Durability, COD), definiert als die Steigung des Zeitprofils der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber des Baseline-Wertes, wurde unter Verwendung der durch die ANCOVA-Modelle in den Wochen 25 bis 106 erzeugten LS-Mittelwerte abgeleitet und ein 95 %-KI angegeben. Die Standardfehler des COD wurden per Bootstrapping der Teilnehmer innerhalb der Behandlungsgruppen berechnet. Die Schätzung des COD liefert eine quantitative Bewertung der Rate der Verschlechterung einer Behandlung nach Erreichen ihrer maximalen Wirksamkeit. Eine Behandlung mit einem größeren, positiven COD tendiert dazu, weniger „beständig“ zu sein als eine Behandlung mit kleinerem COD. Der Anteil der Patienten, die die HbA1c-Ziele in Woche 106 erreichten (< 7,0 % primär; < 6,5 % sekundär) und der Anteil jener, die die Ziele in Woche 25 erreichten und diese Zielerreichung in Woche 106 aufrechterhielten, wurde ebenfalls zusammengefasst. Zusätzlich zu den glukosebezogenen Wirksamkeitsendpunkten wurden auch zusammenfassende Statistiken über die Zeit für die prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline und die prozentuale Veränderung ab Woche 52 für eine Reihe von Lipidprofil-Endpunkte (Cholesterin mit Lipoprotein niedriger Dichte [Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol, LDL-C], Cholesterin mit Lipoprotein hoher Dichte [High-Density-Lipoprotein-Cholesterol, HDL-C], Nicht-HDL-C, Gesamtcholesterin [Gesamt-C],

		Triglyzeride [TG] und TG/HDL-C-Verhältnis) angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen</u>** Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und einige wichtige sekundäre Endpunkte werden durchgeführt, um die Konsistenz des Behandlungseffekts in den verschiedenen Subgruppen zu untersuchen. Ein Test für die Interaktion mit der Behandlung unter Verwendung eines entsprechenden ANCOVA-Modells wird die Methode zur Untersuchung differenzieller Effekte bei Subgruppenklassen sein. Zusammenfassende Statistiken für Subgruppenanalysen, die die primären und sekundären Parameter untersuchen, werden angegeben; Inner- und Zwischengruppentests werden jedoch durchgeführt. Die Spezifikationen der Faktoren zur Definition dieser Subgruppen und weiterer Angaben für diese Subgruppenanalysen werden im künftigen Datenanalyseplan (DAP) angegeben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Sitagliptin: a) 488 b) 488 c) 112 (beinhaltet Sitagliptin 50 mg BID/100 mg QD (aus PN010), Sitagliptin 50 mg BID/100 mg QD (aus PN014), Sitagliptin 100 mg BID/100 mg QD (aus PN014)). Nicht exponiert: a) 99 b) 99 c) 76 (beinhaltet Patienten aus PN010 und PN014)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin:** Abgebrochen: N = 126 1. Klinisches unerwünschtes Ereignis N = 12 2. Laborbefundliches unerwünschtes Ereignis N = 3 3. Mangelnde Wirksamkeit N = 56 4. Lost-to-Follow-up N = 7 5. Aus anderem Grund abgebrochen N = 14

		6. Patient umgezogen N = 7 7. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 22 8. Abweichung vom Prüfplan N = 5 **Nicht exponiert:** Abgebrochen: N = 26 1. Klinisches unerwünschtes Ereignis N = 1 2. Laborbefundliches unerwünschtes Ereignis N = 0 3. Mangelnde Wirksamkeit N = 13 4. Lost-to-Follow-up N = 0 5. Aus anderem Grund abgebrochen N = 4 6. Patient umgezogen N = 1 7. Einwilligung von Patient zurückgezogen N = 4 8. Abweichung vom Prüfplan N = 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (erster rekrutierter Patient [FPI]): 04. Oktober 2004 Studienabschlussdatum (letzter abgeschlossener Patient [LPO]): 14. Mai 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde plangemäß durchgeführt und beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

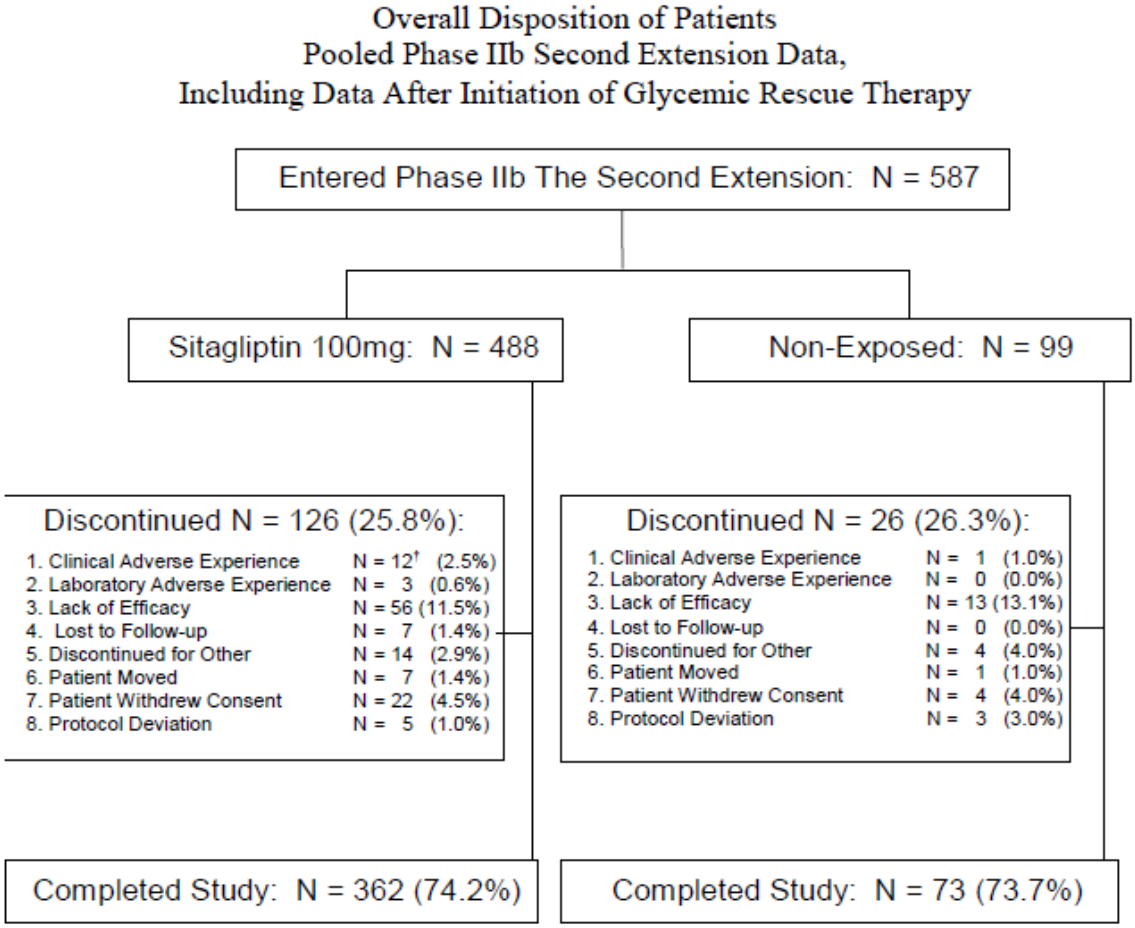


Abbildung 4-22: Flow-Chart zur Studie P014-20

Tabelle 4-198 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P019

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Zielsetzungen:</u>** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Pioglitazon in einer Dosis von 30 oder 45 mg/Tag: **Primär:** (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit MK-0431 verglichen mit Placebo auf HbA1c nach 24 Wochen (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-0431 **Sekundär:** Beurteilung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie von MK-0431 verglichen mit Placebo nach 24 Wochen auf: (1) Nüchtern-Plasmaglukose (Fasting plasma glucose, FPG); und (2) den Anteil der Patienten, die eine Rettungstherapie benötigen **<u>Hypothesen:</u>** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Pioglitazon in einer Dosis von 30 mg/Tag oder 45 mg/Tag: **Primär**: <u>Nach 24 Wochen:</u> (1) Die Kombination der Behandlung mit MK-0431 verglichen mit Placebo wird eine größere HbA1c-Senkung bewirken (2) MK-0431 wird gut vertragen **Sekundär:** <u>Nach 24 Wochen:</u> (1) Die Kombination der Behandlung mit MK-0431 verglichen mit Placebo wird eine größere FPG-Senkung bewirken (2)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinational, doppelblind, randomisiert, Parallelgruppen und placebokontrolliert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 zur MK-0431- oder Placebo-Behandlungsgruppe randomisiert. Bei Patienten, die während der Behandlungsphase bestimmte Glykämieziele nicht erreichten, wurde eine Metformin-Rettungstherapie eingeleitet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	**<u>P019-01:</u>** Studienprotokoll Abschnitt I.D.2. Patientendefinition, Ausschlusskriterium j, geändert in Folgendes: Die Nierenfunktion des Patienten wird unten wiedergegeben durch eine

	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	„Ja“-Antwort auf eine der folgenden Aussagen: 1) Der Patient ist 65 Jahre alt, männlich, und hat ein Serumkreatinin – Wert > 2,0 mg/dl (176,8 µmol/l). 2) Der Patient ist > 65 Jahre alt, männlich, und hat ein Serumkreatinin-Wert > 1,7 mg/dl (150,3 µmol/l). 3) Der Patient ist 65 Jahre alt, weiblich, und hat ein Serumkreatinin-Wert > 1, mg/dl (150,3 µmol/l). 4) Der Patient ist > 65 Jahre alt, weiblich, und hat ein Serumkreatinin-Wert > 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l). 5) Die Kreatinin-Clearance ist < 45 ml/min. **P019-02:** (1) Ein sekundäres Ziel wurde hinzugefügt, um die Wirksamkeit von MK-0431 verglichen mit Placebo auf den Anteil der Patienten, die nach 24 Behandlungswochen eine Notfallmedikation benötigen, zu beurteilen. (2) Die Run-in-Phase für Patienten mit einer Nicht-PPARγ-Monotherapie wurde so geändert, dass eine „Auswaschphase“ für die Monotherapie aufgenommen wurde, und eine geplante Visite 2b zur Messung der Nüchtern-Plasmaglukosespiegel wurde hinzugefügt. (3) Ausschluss von Patienten bei Visite 3, die keine AHA erhielten und auf Pioglitazon nicht mit einer Abnahme um > 20 mg/dl zwischen Visite 1 und Visite 3 ansprachen. (4) Ausschluss von Patienten, die kein PPARγ-basiertes AHA erhielten und auf Pioglitazon nicht mit einer Abnahme um > 20 mg/dl zwischen Visite 1 und Visite 3 ansprachen. (5) Ausschluss aller Patienten, die eine Kontraindikation für die Anwendung von Pioglitazon aufwiesen, wie in der Packungsbeilage/der Fachinformation für das Land angegeben, in dem der Patient teilnahm. **P019-03:** Die folgenden Änderungen wurden in der Änderung 019-03 vorgenommen, nachdem die Ergebnisse von PN032 (eine positiv kontrollierte QTc-Studie an gesunden Probanden) in QTc-Intervallen nach einer MK-0431-Dosis von 800 mg (das 8-fache der klinischen Dosis von 100 mg QD) kleine mittlere Erhöhungen (maximal 8,2 ms über einem Mittelwert von 406 ms) zeigten. (1) Die Erfassung von EKG-Messungen vor und 2 Stunden nach der Dosis bei Visite 8/Woche 24 wurde hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** **Bei Visite 1/Screening-Visite** a. Der Patient hat Typ-2-Diabetes mellitus b. Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt. f. Der Patient erfüllt eines der folgenden Kriterien, dargestellt durch eine „Ja“-Antwort:

		– Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Pioglitazon in einer Dosis von 30 mg/Tag oder 45 mg/Tag und hat einen HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 % beim Screening-Visite/Visite 1 ODER Der Patient ist in einer der folgenden 4 Kategorien und der Prüfarzt nimmt basierend auf der Überprüfung der aktuellen Diät des Patienten, der medizinischen Behandlung und dem HbA1c-Wert bei der Screening-Visite/Visite 1 an, dass der Patient das Einschlusskriterium von Visite 3 in Form eines HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 % nach einer dosisstabilen Zeit unter einer Pioglitazon-Monotherapie (bei einer Dosis von 30 oder 45 mg/Tag) wahrscheinlich erfüllt – Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Pioglitazon in einer Dosis von 30 mg/Tag oder 45 mg/Tag und hat einen HbA1c-Wert > 10 % bei der Screening-Visite/Visite 1 (Anmerkung: Die Beurteilung des Prüfarztes sollte eine mögliche Verbesserung des HbA1c-Wert mit einer Erhöhung der Pioglitazondosis auf 45 mg für Patienten mit 30 mg/Tag beinhalten) – Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Pioglitazon in einer Dosis von 15 mg/Tag oder eine Monotherapie mit einem anderen oralen Antihyperglykämikum und hat einen HbA1c-Wert ≥ 7 % bei der Screening-Visite/Visite 1 – Der Patient erhält derzeit ein PPARγ-Mittel in einer Kombination mit einem anderen oralen Antihyperglykämikum und hat einen HbA1c-Wert≥ 6 % und ≤ 10 % bei der Screening-Visite/Visite 1 – Der Patient erhält kein Antihyperglykämikum als Monotherapie und hat einen HbA1c-Wert > 8,0 % bei der Screening-Visite/Visite 1. **Bei Visite 3** g. HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 %, gemessen bei Visite 3 oder innerhalb von 2 Wochen davor Hinweis: Nachdem ein Patient den Placebo-Run-in bei Visite 3 eingeleitet hat, kann eine einmalige Wiederholungsmessung nach Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden, wenn der HbA_{1c} bei Visite 3 nicht innerhalb des HbA1c-Aufnahmekriteriums bei Visite 3 liegt. Wenn der Wiederholungswert das HbA1c-Aufnahmekriterium bei Visite 3 erfüllt, kann der Patient mit der Studie fortfahren **<u>Ausschlusskriterien</u>** **Bei Visite 1/Screening** a. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes mellitus oder von Ketoazidose b. Der Patient hat innerhalb der letzten 8 Wochen Insulin benötigt j. Die Nierenfunktion des Patienten wird unten wiedergegeben durch eine „Ja“-Antwort auf eine der folgenden Aussagen: – Der Patient ist ≤ 65 Jahre alt, männlich, und hat ein Serumkreatinin > 2,0 mg/dl (176,8 µmol/l).

		– Der Patient ist > 65 Jahre alt, männlich, und hat einen Serumkreatinin-Wert > 1,7 mg/dl (150,3 µmol/l) – Der Patient ist ≤ 65 Jahre alt, weiblich, und hat ein Serumkreatinin-Wert > 1,7 mg/dl (150,3 µmol/l) – Der Patient ist > 65 Jahre alt, weiblich, und hat ein Serumkreatinin-Wert > 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) – Die Kreatinin-Clearance ist < 45 ml/min gg. Der Patient hat eine Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber einem PPARγ-Agonisten (einschließlich Pioglitazon, Rosiglitazon oder Troglitazon) einschließlich eines erhöhten Leberfunktionstests, Gelbsucht, Hepatotoxizität, eines schweren Ödems oder kongestiver Herzinsuffizienz, oder der Patient weist eine andere Kontraindikation für die Verwendung von Pioglitazon auf, wie in der Packungsbeilage/der Fachinformation für das Land angegeben, in dem der Patient teilnimmt. **Bei Visite 2** ee. Der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mittels C-Peptid von 0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 2 gemessen werden ff. Der Patient hat eine konstante Nüchtern-Plasmaglukose (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 270 mg/dl (14,99 mmol/l) und es wird nicht als wahrscheinlich angesehen, dass er die Blutzuckerkontrolle mit Ernährungs- und Trainingsberatung und/oder Änderungen in der antihyperglykämischen Medikation bei Visite 2 verbessern kann. **Bei Visite 3** ii. Der Patient verträgt Pioglitazon nicht oder zeigt unerwünschte Ereignisse wie eine deutliche Gewichtszunahme (z. B. > 10 % seit Visite 2) oder ein mehr als leichtes Ödem jj. Der Patient hat eine konstante Nüchtern-Plasmaglukose (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 260 mg/dl (14,44 mmol/l) vv. Der Patient erhielt bei Visite 1 keine Therapie mit einem Antihyperglykämikum und die FPG von Visite 3 nach der Behandlung mit unverblindetem Pioglitazon hat sich nicht um > 20 mg/dl (1,11 mmol/l) gegenüber dem FPG-Wert bei Visite 2 verringert. Hinweis: Wenn der Prüfarzt feststellt, dass die FPG bei Visite 3 nicht die aktuellen SBGM-Glukosewerte des Patienten widerspiegelt, kann innerhalb von 7 Tagen eine Wiederholung der FPG-Messung erfolgen. Wenn die FPG > 20 mg/dl (1,11 mmol/l) niedriger ist als der FPG-Wert bei Visite 2, kann der Patient teilnehmen ww. Der Patient erhielt eine antihyperglykämische Monotherapie mit einem anderen Arzneimittel als einem PPARγ-Mittel (z. B. Metformin oder Sulfonylharnstoff, kein Pioglitazon oder

		Rosiglitazon) bei Visite 1, und der FPG-Wert bei Visite 3 nach Behandlung mit unverblindetem Pioglitazon hat sich nicht um > 20 mg/dl (1,11 mmol/l) relativ zum FPG-Wert bei Visite 2b verringert (d. h. nach 2 bis 4 Wochen ohne antihyperglykämische Medikation). Hinweis: Wenn der Prüfarzt feststellt, dass die FPG bei Visite 3 nicht die aktuellen SBGM-Glukosewerte des Patienten widerspiegelt, kann innerhalb von 7 Tagen eine Wiederholung der FPG-Messung erfolgen. Wenn die FPG > 20 mg/dl (1,11 mmol/l) niedriger ist als der FPG-Wert bei Visite 2b, kann der Patient teilnehmen **Bei Visite 4** qq. Der Patient hat am Prüfzentrum einen durch Fingerpunktion gewonnenen Nüchtern-Glukosewert von > 260 mg/dl (14,44 mmol/l). Hinweis: Wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte widerspiegelt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Die aktuelle Visite sollte in eine „ungeplanten Visite“ geändert und der Patient für Visite 4 neu einbestellt werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 4 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	71 Prüfzentren erhielten die zustimmende Bewertung durch das IRB/die EK und erhielten klinisches Material: 28 Prüfzentren in den USA, 11 Prüfzentren in 5 Ländern in Europa und 32 Prüfzentren in 11 Ländern im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Medikation** Die Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Frühstück 1 Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten 1 MK-0431 -Tablette 100 mg oder 1 passende Placebo-Tablette. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienbesuchen für alle prüfplanspezifischen Studienbesuche nach der Randomisierung zurückhalten. Die Patienten mussten angewiesen werden, Pioglitazon und nicht zur Studie gehörende Medikation an den Tagen der Studienbesuche gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. **Offene Studienmedikation** Die Patienten wurden angewiesen, täglich 2 Tabletten (30 mg/Tag) oder 3 Tabletten (45 mg/Tag) Pioglitazon einzunehmen, basierend auf der Dosis, die während der Run-in-Phase der Dosisstabilisierung erreicht wurde.
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt** – Veränderung des Hämoglobin A1c (HbA1c) in Woche 24 gegenüber der Baseline **Sekundäre Endpunkt** – Veränderung der Nüchternplasmaglukose (mg/dl) in Woche 24 gegenüber der Baseline **Weitere Endpunkte** – Veränderung des Nüchternseruminsulins (µIE/ml) in Woche 24 gegenüber der Baseline – Veränderung des Nüchternserumproinsulins (pmol/ml) in Woche 24 gegenüber der Baseline – Veränderung des Verhältnisses von Proinsulin (pmol/ml) zu Insulin (pmol/l) in Woche 24 gegenüber der Baseline – Veränderung des HOMA-β in Woche 24 gegenüber der Baseline – Veränderung des HOMA-IR in Woche 24 gegenüber der Baseline – Veränderung des QUICKI in Woche 24 gegenüber der Baseline – Anteil der Patienten mit HbA1c-Wert < 7 % nach 24 Wochen – Anteil der Patienten mit HbA1c-Wert < 6,5 % nach 24 Wochen – Anzahl der Patienten, die Notfallmedikation erhielten – Veränderung des Lipidpanels gegenüber der Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die folgenden PDLC-Kriterien wurden zusätzlich zu den im DAP aufgeführten Kriterien untersucht: – AST-Anstieg > 1-fach (100 %) gegenüber der Baseline und über ONG – ALT-Anstieg > 1-fach (100 %) gegenüber der Baseline und über ONG – AST- oder ALT-Anstieg > 1-fach (100 %) gegenüber der Baseline und über ONG – QTc-Zunahme > 30 ms gegenüber der Baseline – QTc-Zunahme > 60 ms gegenüber der Baseline Die im DAP aufgeführten CPK-PDLC-Kriterien wurden nicht untersucht, da CPK nicht gemäß dem Prüfplan der Studie gemessen wurde. An den im DAP spezifizierten Analysen wurden keine weiteren Änderungen vorgenommen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 300 Patienten wird die Randomisierung von 150 Patienten in jeden Behandlungsarm ergeben. Unter der Annahme, dass weniger als 10 % der Patienten nach der Randomisierung ohne eine

		Messung die Studie abbrechen, werden ungefähr 135 Patienten pro Gruppe in die Analyse einbezogen. Die primäre Analyse wird die Veränderung des HbA1c gegenüber Baseline sein. Bei Verwendung einer Standardabweichung von 1,0 % hat eine Stichprobengröße von 135 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 98 %, um einen wahren Unterschied von 0,5 % in der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline zwischen MK-0431 und Placebo festzustellen, für einen zweiseitigen Test mit $\alpha = 0,05$. Diese SD von 1,0 % ist die Obergrenze eines 95 %-Konfidenzintervalls für die behandlungsadjustierte Schätzung der SD nach Woche 12 unter Verwendung von Patienten aus der MK-0431-Studie 010 mit HbA1c-Baselinewerten im Bereich für die Aufnahme in diese Studie. Eine SD von 1,0 % kann eine konservative Schätzung der SD sein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für ein bestimmtes Prüfzentrum sollte geeigneten Patienten die nächste sequenzielle Zuordnungsnummer zugewiesen werden, die am Prüfzentrum bei Visite 4/Tag 1 verfügbar war, mit Randomisierung zu 1 von 2 möglichen Behandlungsgruppen: MK-0431 100 mg/Tag oder Placebo im Verhältnis 1 : 1.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es gab keine Stratifizierung für diese Studie.
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 waren mit Randomisierung in 1 von 2 möglichen Behandlungsgruppen einzuteilen: MK-0431 100 mg/Tag oder Placebo im Verhältnis 1 : 1.
10	Randomisierung,	Für ein bestimmtes Prüfzentrum sollte geeigneten Patienten die nächste sequenzielle Zuordnungsnummer zugewiesen werden, die am

	Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Prüfzentrum bei Visite 4/Tag 1 verfügbar war, mit Randomisierung zu 1 von 2 möglichen Behandlungsgruppen: MK-0431 100 mg/Tag oder Placebo im Verhältnis 1 : 1.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Das Forschungspersonal von MSD blieb bis zum Abschluss der Studie, der internen Überprüfung der Daten auf Patientenebene und dem Einfrieren der Daten für die individuelle Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Prüfärzte und Patienten sollten für die Behandlungszuordnung verblindet bleiben, bis alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten. Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von Zuordnungsnummern zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussahen
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Doppelblinde Medikation: Die Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Frühstück 1 Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten 1 MK-0431-Tablette 100 mg oder 1 passende Placebo-Tablette. Offene Medikation: Die Patienten wurden angewiesen, täglich 2 Tabletten (30 mg/Tag) oder 3 Tabletten (45 mg/Tag) Pioglitazon einzunehmen, basierend auf der Dosis, die während der Run-in-Phase der Dosisstabilisierung erreicht wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Die Analysen aller Wirksamkeitsvariablen verwendeten die Population aller behandelten Patienten (All patients treated, APT). Ein Modell zur Analyse der Kovarianz (Analysis of covariance, ANCOVA) wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen für die kontinuierlichen Wirksamkeitsparameter zu vergleichen, mit Konzentration auf die Veränderung in Woche 24 gegenüber der Baseline (Woche 0). Die Analysen waren adjustiert für die Baselinewerte und vorherige Diabetes-Pharmakotherapie (keine Einnahme eines Antihyperglykämikums [AHA], keine Einnahme einer oralen AHA-Monotherapie oder einer PPARγ-basierten oralen Kombinationstherapie). Die primäre Hypothese bezüglich der Überlegenheit von MK-0431 100 mg gegenüber Placebo

		bei der Verringerung des HbA1c wurde durch Testen der statistischen Signifikanz des Unterschieds des Mittels der kleinsten Quadrate (LS) von MK-0431 100 mg q. d. versus Placebo beurteilt. Die Überprüfung der sekundären Wirksamkeitshypothese auf FPG war abhängig von der Signifikanz der primären Wirksamkeitshypothese auf HbA1c. Der Anteil der Patienten, die die HbA1c-Ziele in Woche 24 erreichten (< 7,0 % als primär, < 6,5 % und < 7,5 % als sekundär), wurde beurteilt. Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer und dem Log-Rank-Test durchgeführt. Der Anteil der in jeder Behandlungsgruppe mit Notfallmedikation behandelten Patienten wurde zusammengefasst. Eine Gesamtaufnahme von 300 Patienten wurde geplant, was einer Randomisierung von 150 Patienten in jeden Behandlungsarm entsprach. Die primäre Analyse untersuchte die Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline. Bei einer Standardabweichung von 1,0 % und einem Anteil von 10 % Studienabbrüchen ohne Erfassung einer Messung nach Randomisierung hätte eine Stichprobengröße von 135 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 98 %, um einen wahren Unterschied von 0,5 % in der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline zwischen MK-0431 100 mg und Placebo festzustellen. **<u>Sicherheitsanalysen</u>** Die Analysen aller Sicherheitsdaten (kategoriale oder kontinuierliche Messungen) wurden mit der Population „alle Patienten wie behandelt“ (All-Patients-as-Treated, APaT) durchgeführt. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung der Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht, Vitalzeichen und EKG. Die Analyse der Sicherheitsparameter folgte einem mehrstufigen Ansatz. Für die klinischen unerwünschten Ereignisse der Stufe 1 (Hypoglykämie und ausgewählte gastrointestinale unerwünschte Ereignisse) und das Körpergewicht lieferten Inferenztests statistische Signifikanzniveaus für Vergleiche zwischen Gruppen. Für andere unerwünschte Ereignisse (nicht in Stufe 1), die im Datenanalyseplan und in vordefinierten Grenzwerten für die Veränderung von Labor- und EKG-Variablen spezifiziert sind, wurden 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen mindestens 2 % betrug. Für unerwünschte Ereignisse, die nicht spezifisch im Datenanalyseplan erwähnt werden, wurden nur zusammenfassende Tabellen verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen</u>** Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (d. h. Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline in Woche 24) durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungseffekte über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent waren. Die folgenden Faktoren wurden für die Untersuchung im DAP vorab spezifiziert. – Vorheriger antihyperglykämischer Therapiestatus bei Visite 1: nicht unter AHA, unter AHA-Monotherapie oder unter PPARγ-

		basierter oraler Kombinationstherapie – Baseline-HbA1c: < 8,5 % oder ≥ 8,5 % – Geschlecht – Alter: > oder ≤ medianes Alter; ≥ oder < 65 Jahre – Ethnie (Kategorien mit weniger als 20 Personen pro Behandlungsgruppe wurden in der Subgruppe „Andere“ zusammengefasst) – Body-Mass-Index zur Baseline > oder ≤ Median – Dauer des Diabetes: > oder ≤ mediane Dauer des Diabetes zur Baseline – HOMA-IR zur Baseline [(Nüchterninsulin in µIE/ml) * (FPG in mg/dl)/(22,5 * 18)]: > oder ≤ Median – HOMA-β zur Baseline [20*(Nüchterninsulin in µIE/ml)/[(FPG in mg/dl)/18 - 3,5]]: > oder ≤ Median (Hinweis: HOMA-β wird im Prüfplan als HOMA-BC bezeichnet) – Baseline-Prävalenz des metabolischen Syndroms gemäß der Definition des Nationalen Cholesterol-Bildungsprogramms (National Cholesterol Education Program, NCEP) Die Beurteilung der Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe erfolgte unter Verwendung eines dem oben beschriebenen ähnlichen ANCOVA-Modells. Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, den antihyperglykämischen Therapiestatus, die Untergruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-HbA1c. Die Interaktion zwischen Untergruppe und Behandlung in Woche 24 wurde mit $\alpha = 0,05$ getestet, um festzustellen, ob weitere explorative Analysen erforderlich waren, um die Art der Interaktion zu untersuchen. Die Testergebnisse der Subgruppenanalysen sollten aufgrund der Mehrfachtests der verschiedenen Untergruppen mit Vorsicht überprüft werden. Zusammenfassende Statistiken (n, Mittelwert und 95 %-KI) werden für jede der Subgruppen nach Behandlungsgruppe angegeben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	MK0431 + Pioglitazon: a) 175 b) 175 c) 163 Placebo + Pioglitazon:

	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 178 b) 178 c) 174
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**MK0431 + Pioglitazon**: Abgebrochen während Phase A: n = 26 1. Unerwünschtes Ereignis n = 11 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 0 3. Lost-to-Follow-up n = 3 4. Sonstiges n = 4 5. Prüfplanabweichung n = 2 6. Einwilligung zurückgezogen n = 5 7. Patient ist umgezogen n = 1 **Placebo + Pioglitazon:** Abgebrochen während Phase A: n = 20 1. Unerwünschtes Ereignis n = 2 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 2 3. Lost-to-Follow-up n = 1 4. Sonstiges n = 5 5. Prüfplanabweichung n = 3 6. Einwilligung zurückgezogen n = 6 7. Patient ist umgezogen n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (FPE): 15. Juli 2004 Datum des Studienendes (LPLV): 28. September 2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

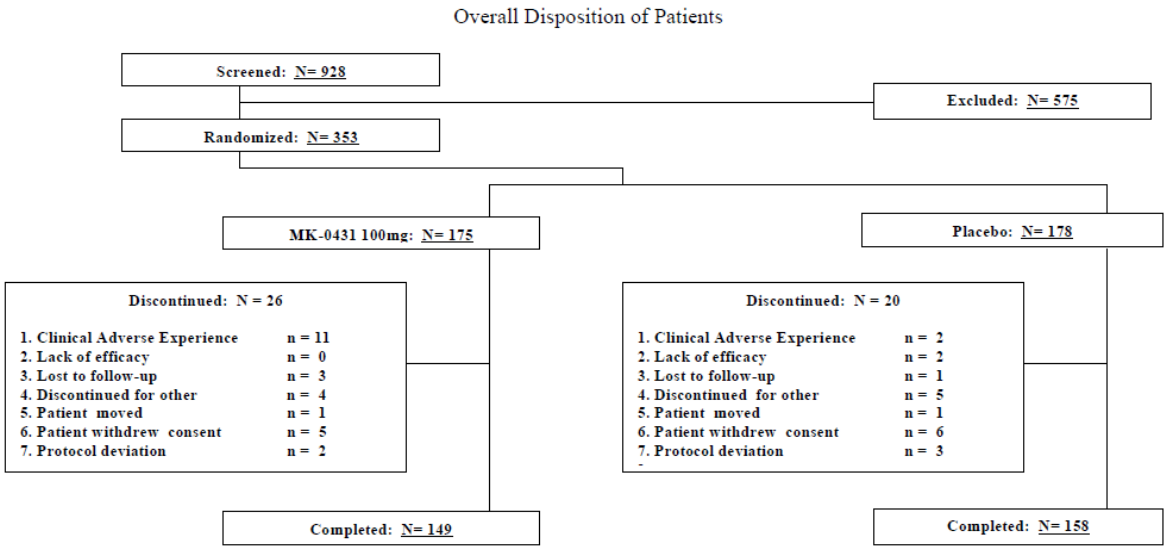


Abbildung 4-23: Flow-Chart zur Studie P019

Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P020

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag: **Primär:** (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf HbA1c nach 24 Wochen (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin **Sekundär:** Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo nach 24 Wochen auf: (1) FPG (2) das Plasmaglukoseprofil nach einer Standardmahlzeit-Challenge (3) den Anteil der Patienten, die eine Rettungstherapie benötigen (4) bei einer Untergruppe von Patienten, die sich nach einer Standardmahlzeit-Challenge einer umfangreicheren Blutentnahme unterziehen: Indizes der Insulinsekretion, die aus den C-Peptid-, Insulin- und Glukoseprofilen abgeleitet wurden. Beurteilung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Sitagliptin über 104 Wochen auf: (5) HbA1c und FPG (6) die Dauerhaftigkeit der glykämischen Wirksamkeit **Hypothesen:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag: **Primär**: Nach 24 Wochen: (1) Die Kombinationstherapie mit Sitagliptin verglichen mit Placebo wird nach 24 Wochen eine größere A1c (HbA1c)-Senkung bewirken (2) Sitagliptin wird gut vertragen werden **Sekundär:** Die Kombinationstherapie mit Sitagliptin verglichen mit Placebo wird nach 24 Wochen Folgendes bewirken: (1) eine größere Senkung der Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) (2) eine größere Senkung der Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit nach einer Standardmahlzeit-Challenge
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des	Dies war eine multinationale, randomisierte Parallelgruppenstudie mit einer

	Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	placebokontrollierten doppelblinden Phase (Phase A) und einer aktiv kontrollierten doppelblinden Phase (Phase B).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Änderung P020-01:** (1) Ein sekundäres Ziel wurde hinzugefügt, um die Wirksamkeit von Sitagliptin 100 mg verglichen mit Placebo auf den Anteil der Patienten, die während der 24 Behandlungswochen eine Notfallmedikation benötigen, zu beurteilen. **Änderung P020-04:** (1) EKG-Messungen vor und 2 Stunden nach der Dosis vor Visite 8/Woche 24 wurden hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** **Bei Visite 1/Screening-Visite** a. Der Patient hat Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) b. Der Patient ist ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt. c. Der Patient erfüllt eines der folgenden Kriterien, Dargestellt durch eine „Ja“-Antwort: – Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag und hat einen HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 % bei der Screening-Visite/Visite 1. ODER Der Patient ist in einer der folgenden 4 Kategorien und der Prüfarzt nimmt basierend auf der Überprüfung der aktuellen Diät des Patienten, der medizinischen Behandlung und dem HbA1c beim Screening-Visite/Visite 1 an, dass der Patient das Einschlusskriterium von Visite 3 in Form eines HbA1c ≥ 7 % und ≤ 10 % nach einer dosisstabilen Zeit unter einer Metformin-Monotherapie (bei einer Dosis von mindestens 1500 mg/Tag) wahrscheinlich erfüllt. – Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag und hat einen HbA1c-Wert > 10 % bei der Screening-Visite/Visite 1 (Hinweis: Versuche, die Metformindosis des Patienten zu maximieren und/oder sein Diätschema weiter anzupassen, sollten vom Prüfarzt bei der Beurteilung des Patienten hinsichtlich des Einschlusskriteriums HbA1c bei Visite 3 berücksichtigt werden. – Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von < 1500 mg/Tag oder eine Monotherapie mit einem anderen oralen Antidiabetikum und hat einen HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 % bei der Screening-Visite/Visite 1. – Der Patient erhält derzeit Metformin in einer Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum und hat einen HbA1c-Wert ≥ 6 % und ≤ 10 % bei der Screening-Visite/Visite 1. – Der Patient erhält kein Antidiabetikum und hat einen HbA1c-Wert > 8 % bei der Screening-Visite/Visite 1.

		Bei Visite 3 d. HbA1c ≥ 7 % und ≤ 10 %, gemessen bei Visite 3 oder innerhalb von 2 Wochen davor **<u>Ausschlusskriterien</u>** **Bei Visite 1/Screening** a. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose b. Der Patient hat innerhalb der letzten 8 Wochen Insulin benötigt c. Serumkreatinin ≥ 1,4 mg/ dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen oder geschätzte Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Formel) < 60 ml/min. Hinweis: Patienten, deren Serumkreatinin diesen Grenzwert überschreitet, können einmalig erneut untersucht werden, wenn der Prüfarzt nicht glaubt, dass der Wert den klinischen Status des Patienten widerspiegelt d. Der Patient hat > 0,5 mg Albumin pro mg Kreatinin im Urin, gemessen im Zentrallabor. Hinweis: Nur bei Patienten, deren Urinteststreifen am Prüfzentrum mehr als 1+ Protein ergibt, sollten Albumin und Kreatinin im Urin gemessen werden **Bei Visite 2** e. Der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mittels C-Peptid ≤ 0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 2 gemessen werden f. Der Patient hat eine konstante Nüchtern-Plasmaglukose (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 270 mg/dl (14,99 mmol/l) und es wird nicht als wahrscheinlich angesehen, dass er die Blutzuckerkontrolle mit Ernährungs- und Trainingsberatung und/oder Änderungen in der antidiabetischen Therapie bei Visite 2 verbessern kann. **Bei Visite 3** g. Der Patient hat eine konstante Nüchtern-Plasmaglukose (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 260 mg/dl (14,44 mmol/l). **Bei Visite 4** h. Der Patient hat am Prüfzentrum einen durch Fingerpunktion gewonnenen Nüchtern-Glukosewert von > 260 mg/dl (14,44 mmol/l). Hinweis: Wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten selbst durchgeführten Blutzuckermesswerte (Self blood glucose monitoring, SBGM) widerspiegelt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Die aktuelle Visite sollte in eine „ungeplanten Visite“ geändert und der Patient für Visite 4 neu einbestellt werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 4 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, muss er ausgeschlossen werden
4b	Studienorganisation und Ort der	100 Prüfzentren erhielten die zustimmende Bewertung durch das IRB/die

	Studiendurchführung	EK und erhielten klinisches Material: 46 Prüfzentren in den Vereinigten Staaten, 25 Prüfzentren in 11 Ländern in Europa und 29 Prüfzentren in 13 Ländern im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Medikation (Phase A)** Die Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Frühstück 1 Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten 1 Tablette Sitagliptin 100 mg oder 1 passende Placebo-Tablette. **Doppelblinde Medikation (Phase B)** Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe während Phase A wurden beim Eintritt in Phase B verblindet auf Glipizid 5 mg QD umgestellt; Patienten mit Sitagliptin während Phase A setzten diese Behandlung nach dem Eintritt in Phase B fort. Basierend auf ihrer Zuordnung erhielten Patienten 1 Tablette Sitagliptin 100 mg und 1 Placebo-Tablette Glipizid 5 mg (Sitagliptin 100 mg QD-Behandlungsgruppe) oder 1 passende Placebo-Tablette Sitagliptin 100 mg und 1 Tablette Glipizid 5 mg (Glipizid-Behandlungsgruppe). Die Dosis von Glipizid/Glipizid-Placebo sollte erhöht werden, wenn es sich um einen Patienten handelte, für den die Aufdosierung kein Hypoglykämierisiko bedeuten würde. Daher sollten das Glipizid/Glipizid-Placebo nur dann aufdosiert werden, wenn der Patient alle folgenden Kriterien erfüllte: – Die Fingerstich-Glukosekonzentrationen des Patienten im nüchternen Zustand und vor der Mahlzeit (ab der Woche vor der Visite) waren ≥ 130 mg/dl (≥ 7,22 mmol/l). UND – Der Patient hatte seit dem letzten Studienbesuch keine Hypoglykämie-Episoden oder Symptome, die vom Prüfarzt als Hinweis auf eine Hypoglykämie beurteilt wurden **Offene Studienmedikation** <u>Metformin</u> Die Patienten mussten während der Run-in-Phase eine stabile Dosis (≥ 1500 mg/Tag) Metformin erreichen und während der Studie bei dieser Dosis bleiben. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von open-labeled Metformin an Tagen mit Studienbesuchen für alle prüfplanspezifischen Studienbesuche nach der Randomisierung zurückhalten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	**<u>Primärer Endpunkt</u>** – Veränderung des HbA1c in Woche 104 gegenüber der Baseline **<u>Sekundärer Endpunkt</u>** – Veränderung der Nüchternplasmaglukose (mg/dl) in Woche 104

	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	gegenüber der Baseline – Veränderung des Nüchternseruminsulins (mikroIE/ml) in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des Nüchternserumproinsulins (pmol/ml) in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des Verhältnisses von Proinsulin (pmol/ml) zu Insulin (pmol/l) in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des HOMA-β in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des HOMA-IR in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des QUICKI in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dl) in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung der Triglyzeride (mg/dl) in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des HDL-C (mg/dl) in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des LDL-C (mg/dl) in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des Nicht-HDL-C (mg/dl) in Woche 104 gegenüber der Baseline – Veränderung des Verhältnisses von Triglyzeriden (mg/dl) zu HDL-C (mg/dl) in Woche 104 gegenüber der Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die folgenden PDLC-Kriterien wurden zusätzlich zu den im DAP aufgeführten Kriterien untersucht: – AST-Anstieg > 1-fach (100 %) gegenüber Baseline und über ONG – ALT-Anstieg > 1-fach (100 %) gegenüber Baseline und über ONG – AST- oder ALT-Anstieg > 1-fach (100 %) gegenüber Baseline und über ONG – QTc-Zunahme > 30 ms gegenüber Baseline – QTc-Zunahme > 60 ms gegenüber Baseline An den im DAP spezifizierten Analysen wurden keine weiteren Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 525 Patienten wird die Randomisierung von 300 Patienten zu MK-0431 und 175 Patienten zu Placebo ergeben. Unter Berücksichtigung von Studienabbrüchen von Patienten ohne Erfassung einer Messung nach Randomisierung stehen ca. 315 Patienten in der MK-0431-Gruppe und 157 Patienten in der Placebogruppe für die Analyse zur Verfügung. Die primäre Analyse wird die Veränderung des HbA1c gegenüber Baseline sein. Bei Verwendung einer Standardabweichung von 1,0 % hat die Stichprobengröße von 315 Patienten in der MK-0431-Gruppe und 157 Patienten in der Placebogruppe eine statistische Power von 99 %,

		um einen wahren Unterschied von 0,5 % in der mittleren Veränderung des A1C gegenüber der Baseline zwischen MK-0431 und Placebo festzustellen. Für Phase B wurde keine Berechnungen der Stichprobengrößen und der statistischen Power durchgeführt, da keine Hypothesen für Phase B spezifiziert wurden
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der Datenanalyseplan (DAP) sagte aus, dass keine Zwischenanalyse durchgeführt würde. Eine Analyse wurde in Woche 54 durchgeführt, wurde aber nicht als Zwischenanalyse betrachtet, da sie nach der vorspezifizierten Entblindung der Phase A der Studie stattfand, die die primären und sekundären Studienhypothesen behandelte, und nach der Erstellung eines Studienberichts für die Zulassungseinreichung.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zu Beginn von Phase A sollten die geeigneten Patienten bei Visite 4/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer (Allocation number, AN) [16.1.7.1] erhalten und zu 1 von 2 möglichen Behandlungsgruppen randomisiert werden: Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo im Verhältnis 2 : 1. Bei Visite 8/Woche 24 traten Patienten, die spezifische Glykämieziele erreicht hatten, in Phase B der doppelblinden Behandlungsphase ein. Die Patienten erhielten weiterhin dieselbe Medikation (Sitagliptin oder Placebo) wie in Phase A. Dieser Medikation wurde Glipizid 5 mg (für Patienten, die der Placebogruppe zugeordnet waren) oder Glipizid-Placebo (für Patienten, die einer Sitagliptin-Behandlungsgruppe zugeordnet waren) verblindet hinzugefügt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es gab keine Stratifizierung für diese Studie.
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	Bei Visite 4/Tag 1 sollten Patienten, die die Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten, in die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, Phase A, eintreten und im Verhältnis 2 : 1 zu Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert werden. Patienten, die während der placebokontrollierten Behandlungsphase (Phase A) keine spezifischen Glykämieziele erreichten, sollten eine Rettungstherapie mit Pioglitazon (offen, vom SPONSOR zur Verfügung gestellt) erhalten. Patienten, die während Phase A eine Rettungstherapie erhielten, wurden bei Visite 8/Woche 24 aus der Studie genommen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die	Zu Beginn von Phase A sollten die geeigneten Patienten bei Visite 4/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer (AN) erhalten und zu 1 von 2 möglichen Behandlungsgruppen randomisiert

	Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	werden: im Verhältnis 2 : 1 zu Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo. Bei Visite 8/Woche 24 traten Patienten, die spezifische Glykämieziele erreicht hatten, in Phase B der doppelblinden Behandlungsphase ein. Die Patienten erhielten weiterhin dieselbe Medikation (Sitagliptin oder Placebo) wie in Phase A. Dieser Medikation wurde Glipizid 5 mg (für Patienten, die der Placebogruppe zugeordnet waren) oder Glipizid-Placebo (für Patienten, die einer Sitagliptin-Behandlungsgruppe zugeordnet waren) verblindet hinzugefügt.
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?	d) Ja e) Ja f) Ja Das Forschungspersonal von MSD blieb bis zum Abschluss der Phase A der Studie, der internen Überprüfung der Phase-A-Daten auf Patientenebene und dem Einfrieren der Daten für die individuelle Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Prüfärzte und Patienten sollten bis zum Abschluss beider Studienphasen (Phase A und B) für die Behandlungszuordnung verblindet bleiben. Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von Zuordnungsnummern (AN) zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussahen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Wirksamkeitsanalysen</u>** Modelle zur Analyse der Kovarianz (ANCOVA) wurden verwendet, um die Behandlungseffekte auf die kontinuierlichen Wirksamkeitsparameter in Bezug auf die Veränderung in Woche 104 gegenüber der Baseline (Woche 0) unter Verwendung der Population aller behandelten Patienten (All patients treated, APT) zu bewerten. Die Analysen wurden für die Baseline-Werte des jeweiligen Wirksamkeitsparameters und den vorherigen antidiabetischen Therapiestatus (nicht unter antidiabetischer Therapie, unter antidiabetischer -Monotherapie oder unter Metformin-basierter oraler Kombinationstherapie) angepasst. Es wurden keine formalen Tests durchgeführt (d. h. es wurden keine p-Werte angegeben), da das Potenzial für eine Verfälschung aufgrund des unterschiedlichen Ausscheidens von Patienten aus der Studie bestand. Stattdessen wurden Schätzungen von 95 %-Konfidenzintervallen angegeben. Die ANCOVA-Analysen wurden auch mit der Population der Woche 104 abschließenden Patienten durchgeführt, ebenso wie für die Veränderung in Woche 104 gegenüber Woche 24. Die Verschlechterungsrate des Behandlungseffekts wurde quantitativ mithilfe einer Analyse der Persistenz (Coefficient of durability, COD) der HbA1c-LS-Mittel von Woche 24 bis Woche 104 bewertet. Der

		Anteil der Patienten, die die HbA1c-Ziele in Woche 104 erreichten (< 7,0 % als primär, < 6,5 % und < 7,5 % als sekundär), wurde beurteilt. Ebenso wurde der Anteil der Patienten, die diese Ziele in Woche 24 erreichten und in Woche 104 aufrechterhielten, beurteilt. **Sicherheitsanalysen** Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung der Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht, Vitalzeichen und EKG. Die Analyse der Sicherheitsparameter folgte einem mehrstufigen Ansatz. Für die klinischen unerwünschten Ereignisse der Stufe 1 (Hypoglykämie und ausgewählte gastrointestinale Nebenwirkungen) und das Körpergewicht wurden 95 %-Konfidenzintervalle für Unterschiede zwischen den Gruppen für jedes Auftreten der Nebenwirkung geschätzt. Für andere unerwünschte Ereignisse (nicht in Stufe 1), die im Datenanalyseplan und in vordefinierten Grenzwerten für die Veränderung von Labor- und EKG-Variablen spezifiziert sind, wurden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen nur dann ermittelt, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen mindestens 2 % betrug. Für unerwünschte Ereignisse, die nicht spezifisch im Datenanalyseplan erwähnt werden, wurden nur zusammenfassende Tabellen verwendet. Es wurden deskriptive Statistiken für Laborsicherheitsparameter und Vitalzeichen erstellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Es wurden Subgruppenanalysen für den wichtigsten Wirksamkeitsendpunkt (d. h. Veränderung des HbA1c in Woche 104 gegenüber der Baseline) durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungseffekte über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent waren. Die folgenden Faktoren wurden für die Untersuchung im Protokoll vorab spezifiziert • Vorheriger antidiabetischer Therapiestatus bei Visite 1: nicht unter AHA, unter AHA-Monotherapie oder unter Metformin-basierter oraler Kombinationstherapie. • Baseline-HbA1c: > oder ≤ Median, und nach Kategorien: < 8 %, ≥ 8 % bis < 9 %, ≥ 9 % • Geschlecht • Alter: > oder ≤ medianes Alter; ≥ oder < 65 Jahre • Ethnie (Kategorien mit weniger als 20 Personen in einer Behandlungsgruppe wurden in der Untergruppe „Andere“ zusammengefasst) • Body-Mass-Index zur Baseline > oder ≤ Median • Dauer des Diabetes: > oder ≤ mediane Dauer des Diabetes zur Baseline • HOMA-IR zur Baseline [(Nüchterninsulin in µIE/ml) * (FPG in mg/dl)/(22,5 * 18)] : > oder ≤ Median • HOMA-β zur Baseline [20*(Nüchterninsulin in µIE/ml)/[(FPG in mg/dl)/18 – 3,5]]: > oder ≤ Median (Hinweis: HOMA-β wird im Prüfplan als HOMA-BC bezeichnet)

		• Verhältnis Insulin-AUC zur Glukose-AUC (abgeleitet von 3-Punkte-MTT) zur Baseline: > oder ≤ Median • Baseline-Prävalenz des metabolischen Syndroms gemäß der Definition des Nationalen Cholesterol-Bildungsprogramms (NCEP).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Sitagliptin 100 mg: d) 464 e) 464 f) 387 (Woche 104) Placebo/Glipizid: d) 237 e) 237 f) 157 (Woche 104)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**<u>Sitagliptin 100 mg:</u>** <u>Phase A:</u> Abgebrochen während Phase A: n = 49 1. Unerwünschtes Ereignis n= 11 2. Unerwünschte Laborereignisse n = 6 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 7 4. Lost-to-Follow-up n = 4 5. Sonstiges n = 6 6. Patient ist umgezogen n = 2 6. Prüfplanverletzung n = 3 7. Abbruch durch den Patienten n = 10 <u>Phase B:</u> Abgebrochen: n = 190 1. Unerwünschtes Ereignis n = 9 2. Unerwünschte Laborereignisse n = 7 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 94 4. Lost-to-Follow-up n = 13

		5. Sonstiges n = 44 6. Patient ist umgezogen n = 2 6. Prüfplanverletzung n = 1 7. Abbruch durch den Patienten n = 15 8. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien n = 5 **<u>Placebo/Glipizid:</u>** <u>Phase A:</u> Abgebrochen während Phase A: n = 45 1. Unerwünschtes Ereignis n = 5 2. Unerwünschte Laborereignisse n = 4 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 13 4. Lost-to-Follow-up n = 5 5. Sonstiges n = 4 6. Patient ist umgezogen n = 3 6. Prüfplanverletzung n = 1 7. Abbruch durch den Patienten n = 10 <u>Phase B:</u> Abgebrochen: n = 55 1. Unerwünschtes Ereignis n = 6 2. Unerwünschte Laborereignisse n = 4 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 19 4. Lost-to-Follow-up n = 4 5. Sonstiges n = 12 6. Patient ist umgezogen n = 2 6. Prüfplanverletzung n = 0 7. Abbruch durch den Patienten n = 5 8. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien n = 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (FPE): 13. Juli 2004 Datum des Studienendes (LPLV): 02. Februar 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

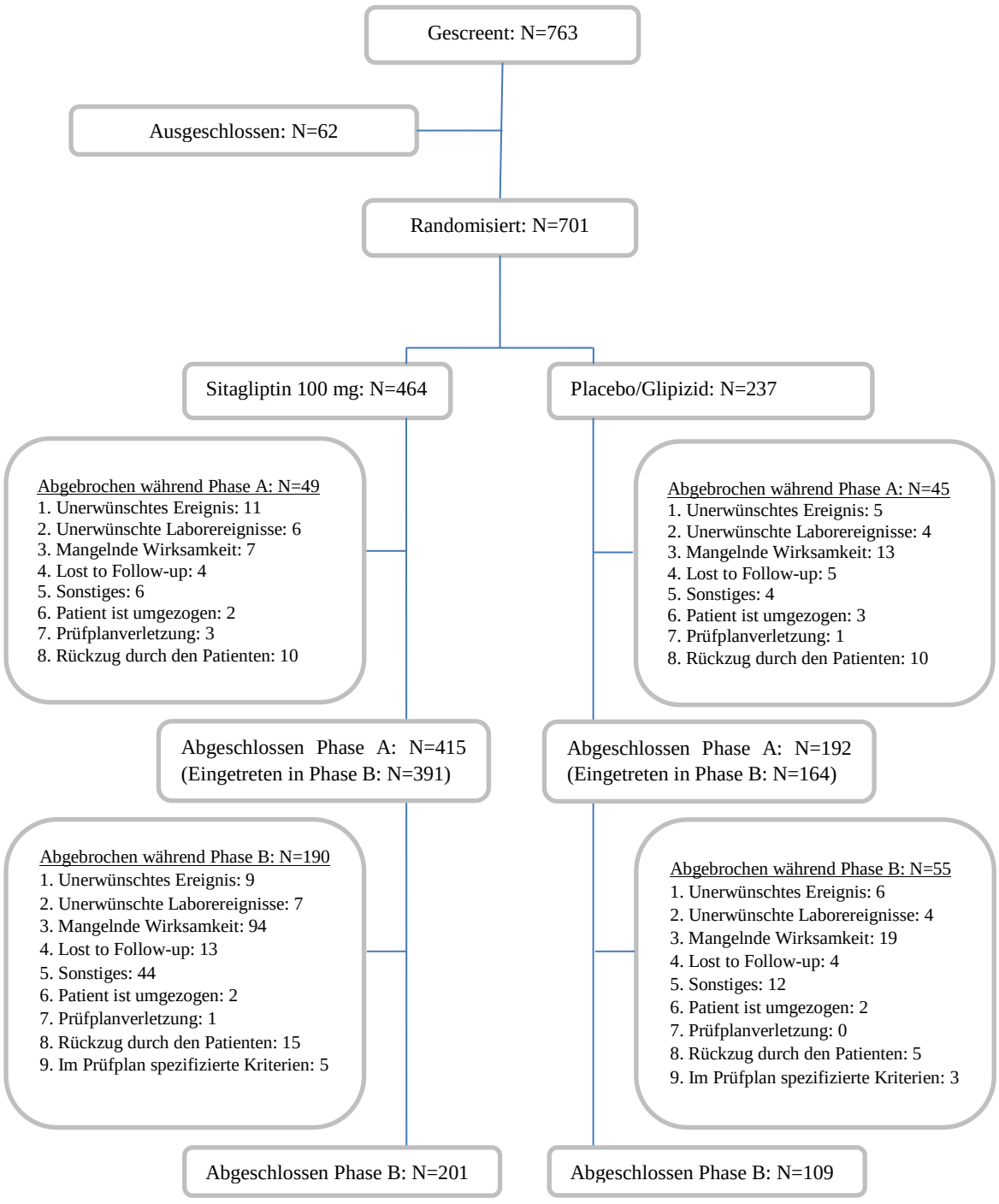


Abbildung 4-24: Flow-Chart zur Studie P020

Tabelle 4-200 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P021

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sitagliptin (MK-0431) Monotherapie in Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle Primäre Studienziele: nach 24 Wochen Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle: • die Veränderung des HbA1c bei Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo • die Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin Sekundäre Studienziele: • die Veränderung des Nüchternblutzuckers (FPG) und Fructosamin bei Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo • die Untersuchung des Plasma Glucose Profils nach einem "Standard Meal Challenge" • die Anzahl Patienten mit glykämischer Notfallmedikation • Untersuchung von Indizes der Insulin Sekretion (C-Peptid, Insulin-Profil, Glucose-Profil) und "Standard Meal Challenge" in einer Teilgruppe der Patienten mit umfangreicher Blutuntersuchung • Untersuchung von Indizes der Insulin Sekretion (C-Peptid, Insulin-Profil, Glucose-Profil) in einer Teilgruppe der Patienten mit iv Glucose Toleranz Tests Primäre Studienhypothese • Die Administration von Sitagliptin resultiert in einer größeren Reduction des HbA1c im Vergleich zu Plazebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen in Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle • Sitagliptin ist gut verträglich Sekundäre Studienhypothese • Die Administration von Sitagliptin resultiert in einer größeren Reduktion des Nüchternblutzuckers (FPG) und der postprandialer Blutzuckerkonzentration (2h Wert) im Vergleich zu Plazebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen in Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	Multizentrische, randomisierte, parallele, doppel-blinde Studie mit einem placebo-und zwei aktiv-kontrollierten Behandlungsarmen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg q.d. oder 200mg q.d.) oder Plazebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesign und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert: <u>Einschlusskriterien</u> Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und • unzureichend eingestelltem Blutzucker • Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre • zum screening vist/visit V1 ohne antihyperglykämische Therapie für ≥ 8 Wochen vor Studienbeginn und HbA1c ≥7% - ≤10%; mit antihyperglykämische Monotherapie und HbA1c ≥6% - ≤10% • HbA1 von ≥ 7% und ≤ 10% zum Studienbvisit V3/-2 Wochen oder in den zwei Wochen davor • Sonstige Einschlusskriterien wie im CSR berichtet <u>Ausschlusskriterien</u> • Vorgeschichte Typ 1 Diabetes mellitus und Ketoacidose • Insulinbehandlung innerhalb 8 Wochen vor Studienbeginn • Nierenfunktionsstörung (gemessen als Serum Creatinine und Creatinine Clearance mit unterschiedlichen altersabhängigen Grenzwerten) • >0,5 mg Albumin pro mg Kreatin im Urin • Nüchternblutzucker im Serum (FPG) >260 mg/dl (>14,44 mmol/l)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Das folgenden Zentrallabore war an dieser Studie beteiligt: Medical Research Laboratories International, Inc. 2 Tesseneer Drive Highland Heights, KY 41076 USA und Medical Research Laboratories International, Inc. Kleine Koosterstraat 19 B-1932 Zaventem Belgien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentraler Elektrokardiographie (EKG) Anbieter war: Covance Central Diagnostics, Inc. 9390 Gateway Drive Reno, NV 89521 USA 111 Studienzentren weltweit, 56 davon in USA und Puerto Rico, 16 in Europa und 39 in sonstigen Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Design der Studie Das Design der Studie war multizentrisch, randomisiert, parallel, doppel-blind mit einem placebo-und zwei aktiv-kontrollierten Behandlungsarmen Die Patienten wurden in einen der drei Behandlungsarme im Verhältnis 1 : 1 : 1 randomisert Plazebo Run-in-Phase Alle Patienten durchliefen vor Randomisierung eine single-blind Plazebo run-in Phase von zwei Wochen Dauer (Studienvisit V3/Woche -2 bis Studienvisit V4/Tag 1) Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo Patienten erhielten beginnend mit Randomisierung entweder Sitagliptin (100mg q.d. oder 200mg q.d) oder Plazebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Wirksamkeits-Zielkriterium • die Veränderung des HbA1c bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien • die Veränderung des Nüchternblutzuckers im Serum (FPG) und Fructosamin bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn • die Veränderung von Blutglucose, Insulin und C-Peptid unmittelbar vor, 60 min und 120min nach einem "Standard Meal Challenge" • Lipid panel, Microalbumin/Creatinine Verhältnis im Blut und Assessment des Appetits • In einer Teilgruppe der Patienten die sich zu weiteren Blutuntersuchungen bereiterklärten, Untersuchung von Blutglucose, Insulin und C-Peptid zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen -10min und 180min nach einem iv Glucose Challenge • Anzahl Patienten mit hyperglykämischer Notfallbehandlung und Latenz bis Administration der Notfallbehandlung Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung • Unerwünschte Ereignisse inklusive ausgewählter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gastrointestinaler Beschwerden (wie Bauchschmerz, Diarrhoea, Überkeit und Erbrechen) und hypoglykämischer Ereignisse • Physical examination und vital signs • Körpergewicht • Laborwerte • EKG Untersuchung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt	Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 600 Patienten die im Verhältns von 1:1:1 in die drei Behandlungsarme mit Sitagliptin (100mg qd oder 200mg qd.) und Plazebo randomisiert wurden (ca. 200 Patienten je Behandlungsarm) Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von <10% der Patienten ohne Post-Randomisierungs Messwert, werden ca. 180 Patienten in dem jedem Behandlungsarm in der Analyse berücksichtigt. Unter der Annahme einer Standardabweichung (SD) von 1,0% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden ca. 180 Patienten je Behandlungsgruppe, ergibt sich eine statistische Power von >99% um eine mittlere HbA1c-Differenz von 0,5% zwischen jedem beliebigen Behandlungsarm zwischen Studienbeginn und Studienende mit einem α-Level von 0,05 zu detektieren. Die angenommene SD resultiert aus Studie P010 und entspricht dem oberen Ende des 95% Konfidenzintervalls nach Woche 12. Die berücksichtigten Annahmen von 0,5% und 1% für den mittleren HbA1c Unterschied und die Standardabweichung können als konservative Annahmen bewertet werden und sind nahe dem unteren Ende was als ein klinisch relevanter Effekt bewertet wird. Ein Unterschied für den Endpunkt FPG zwischen den Behandlungsgruppen von 11,0mg/dl und 12,7% kann mit einer statistischen Power von 80% und 90% als signifikant getested werden. Für die postprandiale Glucosemessung (2h-Wert) ergeben sich Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen von 23,3mg/dl und 26,9mg/dl für eine statistische Power von 80% und 90%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den Regeln von MSD für die Verblindung von klinischen Studien. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokations-Nummers zu einzelnen Patientennummern und durch Ausgabe von identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokations-Nummer zugewiesen werden Patienten wurde zum Visit 4/Tag1 der randomisierten Studienphase die jeweils nächste verfügbare Allokations-Nummer zugewiesen, die Randomisierung erfolgte entweder in die Plazebo- oder in eine der beiden Sitagliptin-Behandlungsgruppen im Verhältnis 1 : 1 : 1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde mit einer Block-Größe von 4 durchgeführt, basierend auf einem computer-generierten Allokations-Schema Es wurde keine präspezifizierte Stratifizierung der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung in die beiden Behandlungsgruppen
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	Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde erreicht durch eine zufällige und verdeckte Zordnung der allocation Nummern zu einzelnen Behandlungsgruppen und identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokation-Nummer zugewiesen werden, Der Sponsor blieb verblindet bis zum Ende der Studienphase A (24 Wochen), dem Ende des Datenreview und der Versiegelung der Datenbank. Patienten und Prüfärzte blieben verblindet für den kompletten Zeitraum der Studienphasen A und B.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen
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?	Der Sponsor blieb verblindet bis zum Ende der Studienphase A (24 Wochen), dem Ende des Datenreview und der Versiegelung der Datenbank. Patienten und Prüfärzte blieben verblindet für den kompletten Zeitraum der Studienphasen A und B. Die Prüfzentren erhielten kodierte identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkenntlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse aller Wirksamkeitsvariaben erfolgte für die APT (all patients treated) Population. Patienten wurden analysiert entsprechend der zugeordneten Behandlung bei Randomisierung ohne Berücksichtigung der Behandlung welche die Patienten während der randomisierten Behandlungsphase tatsächlich erhielten. Für die Analyse berücksichtigt wurden Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten, für die ein Messwert zum Studienbeginn (Visit 4/Tag 1) und mindenstens ein Messwert während der randomisierten Studienphase vorlag. Falls kein Messwert zum Studienbeginn vorlag, wurde der Messwert (Visit 3/week -2) berücksichtigt, falls dieser Wert ebenfalls fehlte wurde der Patient in der Analyse der Daten nicht berücksichtigt. Für die Endpunkte HbA1c und FPG wurde weiterhin eine Analyse der Patientengruppe durchgeführt, welche die Studie beendeten. Für die Analyse der primären Studienhypothese wurde die Veränderung des HbA1c bei Woche 24 verglichen unter Berücksichtigung des LS-means für Plazebo, Sitagliptin 100mg qd. und Sitagliptin 200mg qd und mittels einer Kovarianz-Analyse (ANCOVA). Kovariablen für das ANCOVA Modell waren der antihyperglykämische Therapiestatus vor Studienbeginn und der HbA1c zum Studienbeginn. Die Analyse der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mittels einer closed testing procedure. Zunächst wurde die statistische Signifikanz für den Endpunkt zwischen Studienbeginn und Woche 24 für jeden Behandlungsarm bestimmt. Im Fall nachgewiesener Signifikanz ($p<0,05$, zweiseitiger Test) wurde die primäre Hypothese als bestätigt angesehen und die Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen auf Signifikanz getestet. Für Endpunkte mit einem signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin 100mg q.i.d und Plazebo wurden in einem zweiten Schritt die Ergebnisse der beiden Sitagliptin Behandlungsarme miteinander verglichen um die Dosis-Wirkungsbeziehung für Sitagliptin zu analysieren. Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien wurden analysiert wie für HbA1c beschrieben. Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden für die APaT (all patients as treated) Population untersucht. Die APaT Population berücksichtigt alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, die Analyse erfolgte entsprechend der Behandlung welche die Patienten tatsächlich erhielten. Die Raten unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Behandlungsarmen wurden mit dem Fisher Exact Test analysiert, Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Wilson Score Methode bestimmt. Für die Analyse der Veränderung des Körpergewichts zwischen beiden Behandlungsgruppen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c) für • HbA1c bei Studienbeginn: <8%, ≥8 % bis <9%, ≥9% • Geschlecht: männlich, weiblich • Anti-hyperglykämische Therapie vor Studienbeginn: ja, nein • Alter: > oder ≤ median, ≥ oder < 65 Jahre • Ethnische Zugehörigkeit • Dauer Diabeteserkrankung: > oder ≤ median • BMI: > oder ≤ median • HOMA-IR, HOMA-ß: > oder ≤ median, • Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Studienbeginn • Verhältnis zwischen Insulin-AUC und Glucose-AUC: > oder ≤ median
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
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	<u>Plazebo</u> 253 Patienten wurden randomisiert 253 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Analyse berücksichtigt 244 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (100mg qd)</u> 238 Patienten wurden randomisiert 238 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Analyse berücksichtigt 229 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (200mg qd)</u> 250 Patienten wurden randomisiert 250 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Analyse berücksichtigt 238 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	<u>Plazebo</u> 4 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 9 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	11 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 13 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen Sitagliptin (100mg qd) 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 10 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 11 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen Sitagliptin (200mg q.i.d) 4 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 17 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 10 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 8. Juli 2004 und dem 21. Juli 2005 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 24 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 9 Studienvisits Die mittlere Behandlungsdauer im Plazeboarm betrug 144,5 Tage, für die Sitagliptin 100mg qd. betrug die mittlere Behandlungsdauer 153,1 Tage und für Sitagliptin 200mg qd. 150,9 Tage Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

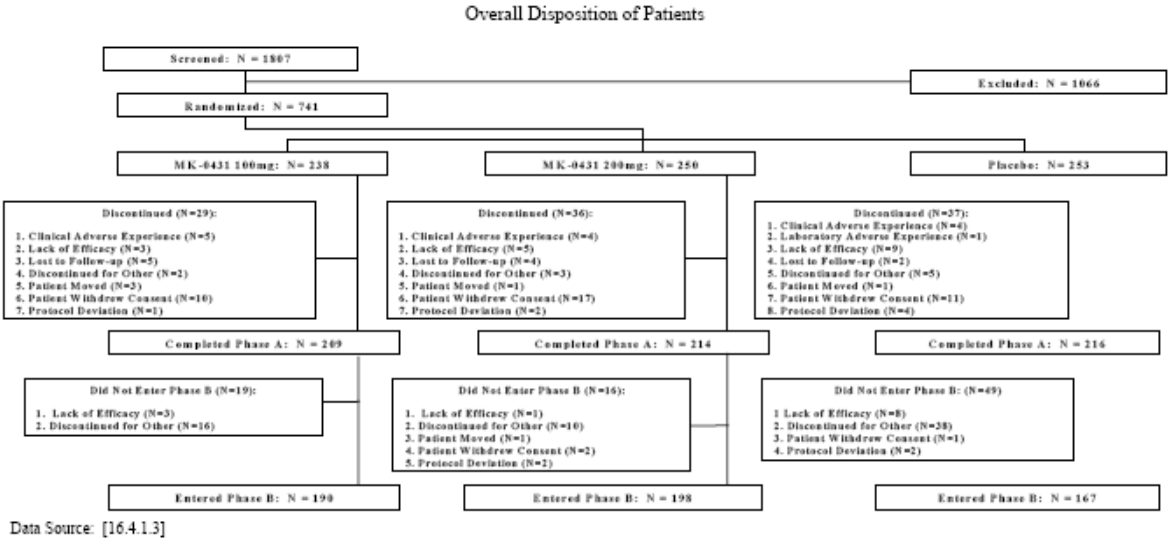


Abbildung 4-25: Flow-Chart zur Studie P021

Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P023

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin als Monotherapie zur Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus mit unzureichender Blutzuckereinstellung Primäre Studienziele: In dieser Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung waren die primären Studienziele: • die Veränderung des HbA1c zwischen Studienanfang und Studienende unter Behandlung mit Sitagliptin vs. Plazebo • die Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin Sekundäre Studienziele: • die Veränderung des FPG und Fructosamin zwischen Studienanfang und Studienende unter Behandlung mit Sitagliptin vs. Plazebo • die Anzahl Patienten mit hyperglykämischer Notfallmedizin unter Behandlung mit Sitagliptin vs. Plazebo • in einer Teilgruppe der Patienten Indizes für Insulin-Sekretion und Glucose Tolerenz während einer Standard-Mahlzeit Primäre Studienhypothesen: • Sitagliptin bewirkt eine stärkere Senkung des HbA1c im Vergleich zu Plazebo über einen Zeitraum von 18 Wochen • Sitagliptin ist sicher und gut verträglich in Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus Sekundäre Studienhypothese:: • Sitagliptin bewirkt eine stärkere Sendkung des FPG im Vergleich zu Plazebo über einen Zeitraum von 18 Wochen
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Phase III randomisierte, multizentrische Studie mit einer placebo-kontrollierten doppel-blinden Behandlungsphase Typ 2 Diabetes melitus Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg q.d., 200mg q.d. oder Plazebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesign und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen. Änderungen der Studie nach Studienbeginn betrafen eine Überarbeitung der statistischen Datenanalyse und die Berücksichtigung eines Fragebogens zur Untersuchung von Appetit und Sättigungsgefühl der Patienten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschlusskriterien • Alter zwischen ≥ 18 und ≤ 75 Jahren • Unzureichend eingestelltem Blutzucker • Keine vorherige orale anti-hyperglykämische Therapie für ≥ 8 Wochen vor Studienbeginn und HbA1c ≥7% - ≤10% zum Screening Visit/1 HbA1c oder Behandlung mit anti-hyperglykämischer Monotherapie und HbA1c ≥6% - ≤10% 10% • Sonstige Einschlusskriterien wie im CSR berichtet Ausschlusskriterien • Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus • Behandlung mit Insulin während der zurückliegenden 8 Wochen • Nierenfunktionsstörung (gemessen als Serum Creatinine und Creatinine Clearance mit unterschiedlichen altersabhängigen Grenzwerten) • Signifikante Lebererkrankung und Erhöhung von Lebertransaminasen oder Kreatinphosphokinase über der zweifachen Obergrenze des Normwerts • Nüchternblutzucker (FPG) > 260 mg/dl (14,44 mmol/l) • BMI (< 20 oder > 40 kg/m²) • Sonstige Ausschlußkriterien wie im CSR berichtet
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die folgenden Zentrallabore waren an dieser Studie beteiligt: Medical Research Laboratories, Inc. 2 Tesseneer Drive Highland Heights, KY 41076 USA und Medical Research Laboratories, Inc. Kleine Koosterstraat 19 B-1932 Zaventem Belgien Der folgende zentrale EKG-Anbieter und –Auswerter war an dieser Studie beteiligt: Covance Central Diagnostics, Inc 9390 Gateway Drive Reno, NV 89521 USA 114 Studienzentren; 60 in USA, 37 in Europa und 17 in anderen Ländern:
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	Design der Studie Das Design dieser Studie war doppelblind, randomisiert und mit einer Plazebo-Kontrollgruppe. Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	der drei Behandlungsarme randomisiert Plazebo Run-in-Phase Alle Patienten durchliefen vor Randomisierung eine single-blind Plazebo run-in Phase von zwei Wochen Dauer (Studienvisit V3/Woche -2 bis Studienvisit V4/Tag 1) Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo Patienten erhielten 100mg oder 200mg Sitagliptin oder Plazebo einmal täglich beginnend mit dem Tag der Randomisierung (V4/Tag 1). Metformin-Notfall-Medikation Insulin war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar. Patienten denen Metformin als Notfallmedikation verabreicht wurde, wurden bis zum Zeitpunkt der Verabreichung in der Analyse der Wirksamkeit von Sitagliptin berücksicht und vollständig in der Analyse der Sicherheit von Sitagliptin berücksichtigt. Patienten mit verabreichter Notfallmedikation wurden nicht für die Extension-Phase nach Abschluss der initialen Studienphase von 36 Wochen Dauer berücksichtigt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: • die Veränderung des HbA1cWertes bei Woche 18 im Vergleich zum Ausgangswertes bei Studienbeginn Sekundäre Zielkriterien: • die Veränderung des Nüchternblutzuckers und Fruktosamin bei Woche 18 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn • Plasma Glukose Profil in Verbindung mit einem Standard Meal Challenge • Homöostase- Modell-Assessment der ß-Zellfunktion und Proinsulin-Insulin-Verhältnis • Homöostase- Modell-Assessment der Insulin-Resistenz und quantitative Insulinsensitivität (QUICKI) Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung: • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämische Ereignisse • Körpergewicht • EKG • Vitalzeichen • Laborwerte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 500 Patienten die im Verhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme Sitagliptin 100mg QD, Sitagliptin 200mg QD und Plazebo randomisiert wurden. Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von < 10% der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten und einer Standardabweichung von 1% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden 90 bzw 180 Patienten je Patientengruppe resultiert daraus eine Power von 97% um eine Differenz des HbA1c von 0,5% zwischen Behandlung mit Sitagliptin und Plazebo mit einem α Level von 0,05 zu detektieren. Die angenommene SD für die Veränderung des HbA1c von 1,0% entspricht dem oberen Ende des 95% Konfidenzintervalls wie in Studie P 010 nach 12 Wochen berichtet wurde. Die Annahme einer Standardabweichung von 1,0% kann als konservative Annahme gelten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den Regeln von MSD für die Verblindung von klinischen Studien. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokations-Nummern zu einzelnen Patienten und durch Ausgabe von identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokations-Nummer zugewiesen werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine Stratifizierung durchgeführt
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	Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde erreicht durch eine zufällige und verdeckte Zuordnung der Allokations-Nummer zu einzelnen Behandlungsgruppen und identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokations-Nummer zugewiesen, Patienten die für den Studieneinschluss geeignet waren, erhielten die jeweils nächste Allokations-Nummer zugewiesen. Der Sponsor blieb verblindet bis zum Ende der Studienphase A (24 Wochen), dem Ende des Datenreviews und der Versiegelung der Datenbank. Patienten und Prüfärzte blieben verblindet für den kompletten Zeitraum der Studienphase A und B
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	Der Sponsor blieb verblindet bis zum Ende der Studienphase A (18 Wochen), dem Ende des Datenreviews und der Versiegelung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Datenbank. Patienten und Prüfärzte blieben verblindet für den kompletten Zeitraum der Studienphase A und B. Die Prüfzentren erhielten kodierte identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkenntlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse aller Wirksamkeitsvariablen erfolgte für die APT (all patients treated) Population. Patienten wurden analysiert entsprechend der zugeordneten Behandlung bei Randomisierung ohne Berücksichtigung der Behandlung welche die Patienten während der randomisierten Behandlungsphase tatsächlich erhielten. Für die Analyse berücksichtigt wurden Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten, für die ein Messwert zum Studienbeginn (Visit 4/Tag 1) und mindestens ein Messwert während der randomisierten Studienphase vorlag. Falls kein Messwert zum Studienbeginn vorlag, wurde der Messwert (Visit 3/week -2) berücksichtigt, falls dieser Wert ebenfalls fehlte, wurde der Patient in der Analyse der Daten nicht berücksichtigt. Für die Endpunkte HbA1c und FPG wurde weiterhin eine Analyse der Patienten durchgeführt, welche die Studie nach 18 Wochen beendeten. Für die Analyse der primären Studienhypothese wurde die Veränderung des HbA1c bei Woche 18 verglichen unter Berücksichtigung des LS-mean für Plazebo, Sitagliptin 100mg q.i.d. und Sitagliptin 200mg q.i.d. und mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA). Kovariablen für das ANCOVA Modell waren der antihyperglykämische Therapiestatus vor Studienbeginn und der HbA1c zum Studienbeginn. Die Analyse der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mittels einer closed testing procedure. Zunächst wurde die statistische Signifikanz für den Endpunkt zwischen Studienbeginn und Woche 18 für jeden Behandlungsarm bestimmt. Im Fall einer nachgewiesenen Signifikanz ($p<0,05$, zweiseitiger Test) wurde die primäre Hypothese als bestätigt angesehen und die Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen auf Signifikanz getestet. Für Endpunkte mit einem signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin 100mg q.i.d und Plazebo wurde in einem zweiten Schritt die Ergebnisse der beiden Sitagliptin Behandlungsarme miteinander verglichen um die Dosis-Wirkungsbeziehung für Sitagliptin zu analysieren. Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien wurden analysiert wie für HbA1c beschrieben. Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden für die APaT (all patients as treated) Population untersucht. Die APaT Population berücksichtigt alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, die Zuordnung erfolgte entsprechend der Behandlung welche die Patienten tatsächlich erhielten. Die inferential

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Raten unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Behandlungsgruppen wurden mit dem Fisher Exact test analysiert, Konfidenzintervalle wurden mit der Wilson Score Methode bestimmt. Für die Analyse der Veränderung des Körpergewichts zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt (HbA1c) für verschiedene Veriablen durchgeführt wie im CSR definiert und berichtet: • Antihyperglykämische Vorbehandlung • Geschlecht • Alter; ≤, ≥ 65 Jahre • Ethnizität • BMI zu Studienbeginn; >, ≤ median • Dauer Diabeteserkrankung; >, ≤ median • HOMA-IR zu Studienbeginn, >, ≤ median • HOMA-ß zu Studienbeginn, >, ≤ median
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
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	<u>Plazebo</u> 110 Patienten wurden randomisiert 110 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APT Population berücksichtigt 103 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (100mg QD)</u> 205 Patienten wurden randomisiert 205 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APT Population berücksichtigt 193 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (200mg QD)</u> 206 Patienten wurden randomisiert 206 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APT Population berücksichtigt 199 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Plazebo</u> 4 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 3 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen <u>Sitagliptin (100mg QD)</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 0 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 6 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 10 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen <u>Sitagliptin (200mg QD)</u> 2 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 4 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 7 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 9 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 15. Oktober 2004 und dem 17. August 2005 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 18 Wochen zuzüglich einer einfach verblindeten run-in Phase von 2 Wochen Dauer Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienvisits Im Anschluß an die doppelblinde Studienphase von 18 Wochen erfolgte eine zweite Studienphase von 36 Wochen Dauer bei der alle Patienten in der Plazebo-Behandlungsgruppe auf Behandlung mit Pioglitazon 30mg QD umgestellt wurden. Diese zweite Studienphase wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die mittlere Behandlungsdauer im Plazeboarm betrug 105,2 Tage, für die beiden Dosierungen Sitagliptin (100 und 200mg/Tag) betrug die mittlere Behandlungsdauer 115,2 und 113,1Tage. Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

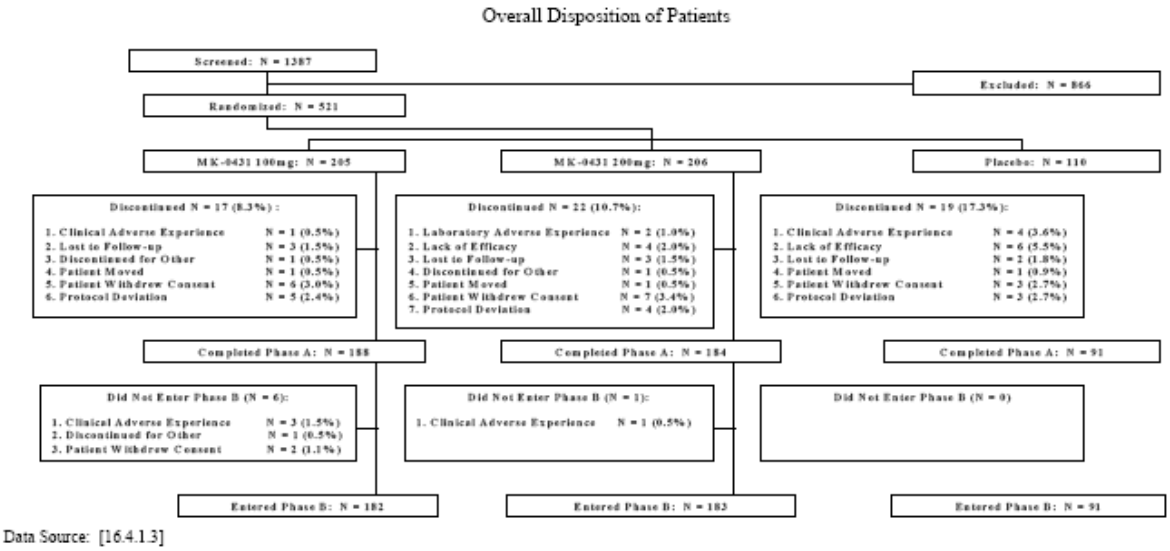


Abbildung 4-26: Flow-Chart zur Studie P023

Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P024

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin (Dosis mindestens 1.500 mg/Tag) waren die primären Studienziele 1) Bewertung der Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid auf den HbA1c-Wert nach 52 Wochen 2) Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid. Die weitere Studienziele waren die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid nach 52 und 104 Wochen auf 1. die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose) 2. die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse 3. das Körpergewicht 4. Indizes der Insulinsekretion, abgeleitet aus C-Peptid-, Insulin- und Glukoseprofilen nach Nahrungsaufnahme, erhoben in einer Subgruppe von Patienten, die eine Testmahlzeit zu sich nahmen. Ein zusätzliches exploratorisches Studienziel war die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin nach 12 und nach 24 Wochen im Vergleich mit Glipizid auf eine Veränderung des Appetits. Die primären Studienhypothesen waren: 1. Nach einer Behandlung über 52 Wochen ist die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die Sitagliptin erhalten haben, nichtunterlegen gegenüber der Veränderung bei Patienten, die Glipizid erhalten haben. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. Die sekundären Studienhypothesen waren: 1. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glipizid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen sowie 2. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glipizid eine geringere Gewichtszunahme gegenüber dem Ausgangswert zur Folge haben.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie. Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder Glipizid (5-20 mg pro Tag).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	Bestimmungen der kapillaren Blutglukose (“Fingerstick”-Glukose) in den Studienzentren während der doppelblinden Studienphase.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1 (Screening-Visite)** a. Der Patient leidet an Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM). b. Der Patient ist ≥18 und ≤78 Jahre alt. c. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu. d. Die Patientin ist nicht schwanger und stillt nicht und plant für die Dauer der Studie und der Nachbeobachtungsphase nach der Studie keine Schwangerschaft. e. Das Eintreten einer Schwangerschaft beim Patienten is hochgradig unwahrscheinlich. f. Der Patient erhält gegenwärtig eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von ≥1.500 mg/Tag und weist bei Visite 1/Screening-Visite einen HbA1c-Wert ≥6,5 % und ≤10 % auf. ODER Der Patient passt in eine der folgenden vier Kategorien und wird nach Einschätzung des Prüfarztes und unter Berücksichtigung seiner gegenwärtigen Ernährungsgewohnheiten, Therapie und des HbA1c-Wertes bei Visite 1/Screening-Visite bei Visite 3 vermutlich das Einschlusskriterium HbA1c ≥6,5 % und ≤10 % erreichen (nach stabiler Einstellung auf eine Metformin-Monotherapie mit einer Dosis von mindestens 1.500 mg/Tag). 1) Der Patient erhält gegenwärtig eine Metformin-Monotherapie in einer Dosis ≥1.500 mg/Tag und weist bei Visite 1/Screening-Visite einen HbA1c-Wert >10 % auf. 2) Der Patient erhält gegenwärtig eine Metformin-Monotherapie in einer Dosis <1.500 mg/Tag oder eine Monotherapie mit einem anderen oralen Antidiabetikum und weist bei Visite 1/Screening-Visite einen HbA1c-Wert ≥6,5 % auf. 3) Der Patient erhält gegenwärtig Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert ≥5,5 % und ≤10 % auf. 4) Der Patient erhält kein Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert >7,5 % auf. **Bei Visite 3 (2 Wochen vor Randomisierung)** g. HbA1c ≥6,5 % und ≤10 %, gemessen bei **Visite 3** oder in den zwei Wochen zuvor. **Bei Visite 4** h. Der Patient zeigt eine Compliance ≥75 % mit der Plazebo-behandlung während der Run-in-Phase. **<u>Ausschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1** <u>Glukosemetabolismus und Kriterien für eine Behandlung</u> a. Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose in der Anamnese. b. Insulinbedarf in den vergangenen 8 Wochen. c. Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sulfonylharnstoffen und Biguaniden. Patienten, die bestimmte Therapien benötigen d. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion e. Medikation zur Körpergewichtsreduktion f. Kortikosteroide g. Immunosuppressiva/Immunmodulatoren h. in den vergangenen 30 Tagen chirurgischer Eingriff durchgeführt oder eine größere Operation geplant i. in den vergangenen 8 Wochen eine Studienmedikation erhalten Begleiterkrankungen von Organen und Systemen j. Serum-ALT oder -AST über dem 2-fachen des oberen Normbereichs k. Serumkreatinin ≥1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen **oder** geschätzte Kreatinin-clearance <60 ml/min l. Mehr als 0,5 mg Albumin pro mg Kreatinin im Urin auf m. Triglyzeridwert (TG) >600 mg/dl (6,78 mmol/l) n. TSH <0,100 µU/ml bzw. >15 µU/ml o. TSH ≥6 µU/ml, jedoch ≤15 µU/ml und Patient ist nicht bereit, eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen zu beginnen bzw. anzupassen, um bei **Visite 3** ein TSH >6 µU/ml zu vermeiden. p. Zirrhose, aktive Lebererkrankung oder symptomatische Erkrankung der Gallenblase. q. Chronischen Myopathie oder progressive neurologische oder neuromuskuläre Erkrankung • r. Akutes Koronarsyndrom, Eingriff an den Koronararterien, Schlaganfall oder transiente ischämische neurologische Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten s. Neue Anzeichen oder sich verstärkende Symptome einer koronaren Herzkrankheit. in den vergangenen 3 Monaten t. Schwere periphere vaskuläre Erkrankung. u. Behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz **oder** Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV v. Der Patient ist HIV-positiv. w. Klinisch bedeutsame hämatologische Erkrankung x. Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte **Weitere Kriterien** y. Der Patient weist einen BMI <20 kg/m2 oder >43 kg/m2 auf. z. Der Patient ist nicht gewillt, sich an Einschränkungen bezüglich des Alkoholkonsums zu halten. aa. Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 3 Jahren. bb. Beim Patienten liegen andere Umstände oder Behandlungen vor, die nach Meinung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Studiensponsors ein Risiko für den Patienten darstellen könnten oder bei denen eine Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre. cc. Eingeschränkte Geisteskraft oder andere Gründe, die ein Befolgen der Studienanforderungen erschweren. dd. Positiver Schwangerschaftstest **Bei Visite 2** ee. Der Patient ist männlich mit einem Hämoglobin <11 g/dl (110 g/l) bzw. weiblich mit einem Hämoglobin <10 g/dl (100 g/l). ff. Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes, bestätigt durch ein C-Peptid ≤0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). gg. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose FPG >270 mg/dl (14,99 mmol/l).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• hh. Virushepatitis (Hepatitis B oder C) ii. Klinisch signifikante Anomalität des EKGs, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem erhöhten Risiko durch die Studienteilnahme aussetzen würde oder die darauf hinweist, dass bei **Visite 1** die Ausschlusskriterien "r", "s" oder "u" erfüllt sind. **Bei Visite 3** jj. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose >270 mg/dl (14,99 mmol/l). ll. Wiederholungsmessung TSH >6 µU/ml. mm. Der Patient erhält Schilddrüsenhormone und die Dosis ist nicht über mindestens 5 Wochen vor **Visite 3** stabil. nn. Wiederholungsmessung TG >600 mg/dl. oo. Systolischer Blutdruck >165 mm Hg oder diastolischer Blutdruck >95 mm Hg. pp. Positiver Schwangerschaftstest. **Bei Visite 4** qq. Fingerstick-Glukose <110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder >270 mg/dl (14,99 mmol/l). rr. Positiver Schwangerschaftstest. ss. Veränderungen der lipidsenkenden Medikation in den 4 Wochen vor **Visite 4** tt. Klinisch signifikante Veränderungen von Laborwerten oder EKG, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten einem erhöhten Risiko durch die Studienteilnahme aussetzen. uu. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte während der Run-in-Phase eine neue Behandlung oder Medikation, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	178 Studienzentren in 36 Länder (USA, Puerto Rico, Hongkong, Neuseeland, Österreich, Kolumbien, Peru, Finnland, Australien, Litauen, Ungarn, Belgien, Polen, Norwegen, Schweiz, Argentinien, Mexiko, Spanien, Malaysia, Großbritannien, Südafrika, Brasilien, Tschechien, Schweden, Taiwan, Chile, Singapur, Dänemark, Frankreich, Philippinen, Kroatien, Italien, Türkei, Niederlande, Portugal, Deutschland)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Wash out & dose-stable period (Metformin-Monotherapie ≥ 1500 mg/d): ≥ 6 Wochen Placebo-Run-in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 104 Wochen Metformin in einer Dosis von mindestens 1.500 mg/Tag in Kombination mit Sitagliptin 100 mg/Tag (orale Einzeldosis) oder mit Glipizid 5–20 mg/Tag Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥110 mg/dL (6.11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥110 mg/dL (6.11 mmol/L) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung). Die Maximaldosis war 20 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** – Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 52. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: – FPG – Nüchtern-Proinsulin – Nüchterninsulin – Verhältnis von Nüchtern-Proinsulin zu Nüchterninsulin – HOMA-β – HOMA-IR – QUICKI Erreichen der HbA1c-Zielwerts nach 52 und 104 Wochen (<6,5 % bzw. <7,0 %) Untergruppe von Patienten, die eine standardisierte Testmahlzeit in den Wochen 52 und 104 erhielt: Veränderungen zur Ausgangssituation der Nüchtern- und der postprandialen (2 h) Konzentrationen von Blutzucker, Insulin und C-Peptid, des Anstiegs des Blutzuckers nach 2 h im Vergleich zum Nüchternwert vor der Testmahlzeit, und von Blutzucker-, Insulin- und C-Peptid-Gesamt-AUC sowie -AUC-Anstieg im Vergleich zum Wert zu Beginn der Mahlzeit errechnet. Bestimmt wurde auch die Veränderung des Verhältnisses der Insulin-AUC zur Blutzucker-AUC im Vergleich zum Ausgangswert **Sicherheitszielkriterien** – Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.- unerwünschte Ereignisse – Körpergewicht, – Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Laborparameter – Hüftumfang – Vitalzeichen – EKG **Qualitätssicherung der Daten** Weltweit vom Studiensponsor durchgeführte klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, wie sie von Firmen- und Abteilungs-SOPs (Standard Operating Procedures) festgelegt werden. Qualitätskontrollmaßnahmen sind integraler Bestandteil sämtlicher klinischer Studienaktivitäten und werden von den Mitarbeitern ausgeführt, die für die tatsächliche Studiendurchführung verantwortlich sind. Zu diesen Maßnahmen gehören unter anderem On-Site-Monitoring, Berichten unerwünschter Ereignisse, Überprüfung klinischer Studiendaten der Patienten und entsprechender Datenbanken sowie der Review klinischer und regulatorischer Dokumente. Maßnahmen der Qualitätssicherung werden organisatorisch unabhängig von der Qualitätskontrolle durchgeführt. Im Rahmen eines etablierten und umfassenden Programms führt die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abteilung für Qualitätssicherung regelmäßig Audits der angewendeten Qualitätskontrollmaßnahmen durch, um ein Einhalten der entsprechenden Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie von Firmenrichtlinien und -prozeduren sicherzustellen. Solche Audits umfassen unter anderem eine Bewertung der Effizienz von Monitoring, Datenmanagement, Berichten unerwünschter Ereignisse und des Reviews klinischer und regulatorischer Dokumente. Für die Studie wurden Prüfarzttreffen durchgeführt, um alle Studienmaßnahmen und die Verantwortlichkeiten der Prüfer nach GCP vorzustellen. Bei jedem Treffen wurde die Studiendurchführung erklärt und es wurden Anweisungen bereitgestellt, um die Genauigkeit und Konsistenz der Datenerhebung sicherzustellen. Ein Zentrallabor wurde eingesetzt, um die Analysen der Laborwerte in allen Studienzentren zu vereinheitlichen. Darüber hinaus wurde auch ein zentrales Diagnosezentrum für die Auswertung der EKGs verwendet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fallzahl von 500 Patienten pro Studienarm: - Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 in der Per-Protocol-Population. - Die Gruppengröße von 375 Patienten führt zu einer Power von > 96 %, um für eine Grenze von δ(HbA1c)=0,3 % und einer Standardabweichung von 1,1 % Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Unterschied zwischen Sitagliptin und Glipizid maximal 0,2 % beträgt. - Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 25%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der primäre Studienzeitpunkt war nach 52 Wochen. Die Auswertung zu diesem Zeitpunkt umfasste alle primären und sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitszielkriterien, um einen Studienbericht für die Zulassungsunterlagen zu erstellen. Patienten sowie Personal am Studienzentrum blieben hinsichtlich der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet bis alle Patienten die Studie beendet hatten (Woche 104). Gründe, die zum Studienabbruch führten konnten: a. Patient zieht die Einwilligung zurück oder verlangt den Abbruch der Studienteilnahme. b. Hypoglykämie c. Hyperglykämie d. Erhöhung von ALT/AST, wie im Prüfplan definiert e. Serumkreatinin konsistent ≥1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) bei Männern und ≥1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Frauen bzw. geschätzte Kreatininclearance <60 ml/min f. Medikation, die im Prüfplan als nicht zulässig klassifiziert ist. g. Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, bei dem der Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. h. Schwangerschaft. i. Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderungen des Prüfplans

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durch den Patienten nicht erlauben. Wenn ein Patient die Einnahme der Studienmedikation abbrach, wurde eine sogenannte Studienabbruch-Visite (Discontinuation Visit) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In dieser Studie war keine Stratifizierung vorgesehen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten sequenziell die nächste im Studienzentrum verfügbare Allokationsnummer und begannen die doppelblinde Behandlungsphase, mit Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu Sitagliptin 100 mg oder zu Glipizid 5 mg. Der Allokationsplan wurde per Computer generiert; die Allokationsnummern wurden den Patienten mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Zuteilung der Allokationsnummern erfolgte bei **Visite 3/Tag 1**. Jeder Studienteilnehmer konnte nur eine einzige Allokationsnummer erhalten
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfärzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patientens mitgeteilt. Die Fläschchen mit der Studienmedikation, die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten sowie Personal am Studienzentrum blieben hinsichtlich der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet bis alle Patienten die Studie beendet hatten (Woche 104). Das Personal des Studiensponsors blieb gegenüber der Gruppenzuordnung bis Woche 52 verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Behandlungs-gruppen sichergestellt sowie dadurch, dass die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen identisch erschien.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 52: – Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und HbA1c-Ausgangswert. – A-priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach Woche 52: δ=0,3 % – Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. – Sekundäre Analysepopulation: All-Patients-Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. – Primärer Analysezeitpunkt: 52 Wochen. – Sekundärer Analysezeitpunkt: 104 Wochen. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Verhältnis von Nüchtern-Proinsulin zu Nüchterninsulin, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI: – Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (kein Antidiabetikum, orale Monotherapie, orale Kombinationstherapie mit Metformin) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. – Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. – Sekundäre Analysepopulation: All-Patients-Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. – Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5 % bzw. <7,0 %): – Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. – Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population (PP-Population) – Sekundäre Analysepopulation: All-Patients-Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. – Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen. – **Sicherheitszielkriterien** Symptomatische Hypoglykämien: – Hazard Ratios mittels komplementäre Log-Log-Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten für den 52-Wochenzeitraum berechnet (wurden vor Entblindung der Daten am 19.05.2006 in Analyseplänen konfirmatorisch festgelegt). – Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). – Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen: – Deskriptive Darstellung des relativen Anteils; – Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). – Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: Körpergewicht, Laborparameter, Hüftumfang, Vitalzeichen, EKG: – Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (kein Antidiabetikum, orale Monotherapie, orale Kombinationstherapie mit Metformin) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums; Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. – Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). – Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A-priori definierte Subgruppenanalysen für das Zielkriterium Symptomatische Hypoglykämien nach Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) und Geschlecht**.**
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe **Abbildung 1** am Ende des Dokuments.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** – 588 Patienten wurden randomisiert – 576 Patienten erhielten Sitagliptin – Per-Protocol-Population: 382 Patienten (52 Wochen); 248 Patienten (104 Wochen) – All-Patients-Treated-Population: 576 Patienten – All-Patients-as-Treated-Population: 576 Patienten **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20 mg)** – 584 Patienten wurden randomisiert – 559 Patienten erhielten Glipizid – Per-Protocol-Population: 411 Patienten (52 Wochen); 256 (104 Wochen) – All-Patients-Treated-Population: 559 Patienten – All-Patients-as-Treated-Population: 584 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten nach 104 Wochen: **Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg)** – Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=25) – Unerwünschtes Laborereignis (N=10) – Mangelnde Wirksamkeit (N=180) – Fehlende Follow-up Daten (N=25) – Patient verzogen (N=6) – Widerruf der Einwilligung (N=28) – Abbruchkriterien lt. Prüfplan (N=29) – Verletzung des Prüfplans (N=13)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Prüfzentrum geschlossen (N=2) – Abbruch aus anderen Gründen (N=15) **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20 mg)** – Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=29) – Unerwünschtes Laborereignis (N=7) – Mangelnde Wirksamkeit (N=162) – Fehlende Follow-up Daten (N=15) – Patient verzogen (N=2) – Widerruf der Einwilligung (N=38) – Abbruchkriterien lt. Prüfplan (N=30) – Verletzung des Prüfplans (N=12) – Prüfzentrum geschlossen (N=2) – Abbruch aus anderen Gründen (N=23)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 26. Oktober 2004 in die Studie eingeschlossen. Am 15. Mai 2007 verließ der letzte Patient die Studie. Eine telefonische Nachkontrolle wurde 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation vorgenommen, um eventuelle unerwünschte Ereignisse abzufragen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Abbildung 1 Patientenfluss Woche 0–104

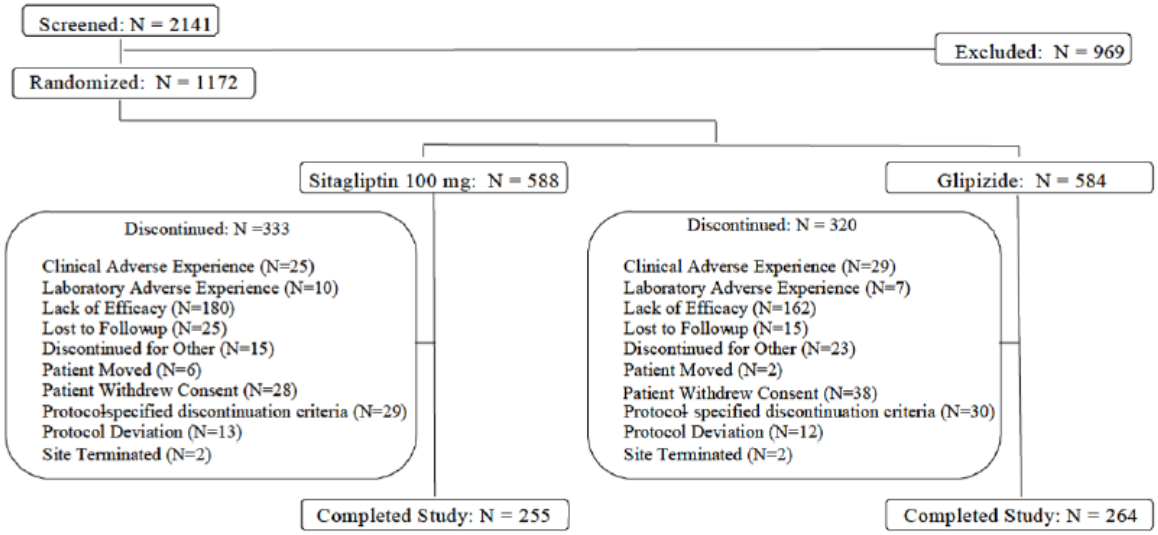


Abbildung 4-27: Flow-Chart zur Studie P024

Tabelle 4-203 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P035

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**HYPOTHESEN:** Primär: Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag allein oder in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag aufweisen: (1) bewirkt die Zugabe der Behandlung mit MK-0431 (Sitagliptinphosphat [Sitagliptin]) verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion des HbA1c nach 24 Wochen; (2) Sitagliptin ist gut verträglich. Sekundär: (1) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid als Monotherapie in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag aufweisen, bewirkt die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion des HbA1c nach 24 Wochen; (2) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag aufweisen, bewirkt die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion des HbA1c nach 24 Wochen; (3) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag allein oder in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag aufweisen, bewirkt die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion der FPG nach 24 Wochen; (4) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid als Monotherapie in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag aufweisen, bewirkt die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion der FPG nach 24 Wochen; (5) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag aufweisen, bewirkt die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion der FPG nach 24 Wochen. **ZIELSETZUNGEN:** Primär: Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag allein oder in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag

		aufweisen: (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf HbA1c nach 24 Wochen; (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin. <u>Sekundär:</u> (1) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid als Monotherapie in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag aufweisen, Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf die Blutzuckerkontrolle (d. h. HbA1c und FPG) nach 24 Wochen; (2) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag aufweisen, Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf die Blutzuckerkontrolle (d. h. HbA1c und FPG) nach 24 Wochen; (3) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag allein oder in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag aufweisen, nach 24 Wochen Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf a) Nüchtern-Plasmaglukose (FPG), b) den Anteil der Patienten, die eine Ersatztherapie benötigen und c) bei einer Subgruppe von Patienten, die sich nach einer Standardmahlzeit einer umfangreicheren Blutentnahme unterziehen: Indizes der Insulinsekretion, die aus den C-Peptid-, Insulin- und Glukoseprofilen abgeleitet wurden; (4) Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe der Behandlung mit MK-0431 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag allein oder in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag aufweisen, nach 54 Wochen auf a) HbA1c und FPG, b) Die Beständigkeit der glykämischen Wirksamkeit, und c) Bei einer Subgruppe von Patienten, die sich nach einer Standardmahlzeit einer umfangreicheren Blutentnahme unterziehen: Indizes der Insulinsekretion, die aus den C-Peptid-, Insulin- und Glukoseprofilen abgeleitet wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive	**Gesamtdesign und Plan der Studie**: Dies war eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. 441Patienten mit T2DM, die

	Zuteilungsverhältnis	eine unzureichende Blutzuckerkontrolle mit Diät und Bewegung unter einer stabilen Dosis von Glimepirid (≥ 4 mg/Tag) allein oder in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag) hatten, wurden randomisiert. Ungefähr die Hälfte der Patienten erhielt Glimepirid allein, die andere Hälfte erhielt Glimepirid mit Metformin. Das Design der Studie umfasste eine einwöchige Screeningphase (Visiten 1 bis 2), die Glimepirid (± Metformin)-Aufdosierung und die dosisstabile Run-in-Phase für Patienten, die nicht bereits ein stabiles Regime von Glimepirid allein oder in Kombination mit Metformin (Visiten 2 bis 3) erhielten, und eine zweiwöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase (Visiten 3 bis 4) vor der Randomisierung in die 24-wöchige, placebokontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase (Phase A), Patienten, die bestimmte Glykämieziele erreichten und keine Ersatztherapie erhielten, traten dann in eine 30-wöchige, aktiv kontrollierte Phase ein. (Phase B), zu deren Beginn Patienten unter Placebo auf die Behandlung mit Pioglitazon 30 mg QD umgestellt wurden. Patienten durften nicht in Phase B eintreten, wenn sie eine Ersatztherapie erhalten hatten. Patienten mit T2DM in den folgenden Behandlungsregimen waren für das Screening geeignet: 1) unter Glimepirid (in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag) allein oder in Kombination mit Metformin (in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag) oder 2) unter anderen oralen Antidiabetika (ob als Monotherapie oder in Zweifach- oder Dreifachkombinationstherapie) oder 3) Patienten ohne antidiabetische Therapien. Patienten mussten ein HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 % nach oder innerhalb von 2 Wochen vor Visite 3/Woche –2 gehabt haben, um randomisiert zu werden. Patienten, die bereits Glimepirid (in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag) allein oder in Kombination mit Metformin (in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag) seit mindestens 10 Wochen mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (d. h. HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %) erhielten und die alle anderen Aufnahmekriterien erfüllten, traten bei einem kombinierten Visite 2/3 direkt in die zweiwöchige Placebo-Run-in-Phase ein. Für Patienten, die nicht geeignet waren, bei einem kombinierten Visite 2/3 direkt in die einfach-verblindete Run-in-Phase einzutreten, variierte die Dauer der Glimepirid ± Metformin-Dosistitration und der dosisstabilen Phasen zwischen Visite 2 und Visite 3 basierend auf der antidiabetischen Prüfintervention des Patienten und der HbA1c-Messung beim Screening-Visite/Visite 1. Bei Visite 2 fand eine Diät- und Bewegungsberatung statt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Prüfplanänderung**: Die folgenden zwei Sekundärhypothesen wurden hinzugefügt: (4) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid als Monotherapie in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag aufweisen, bewirkt die Zugabe der Behandlung mit MK-0431 verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion der FPG nach 24 Wochen; (5) Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von 4 mg/Tag in

		Kombination mit Metformin in einer Dosis von 1500 mg/Tag aufweisen, bewirkt die Zugabe der Behandlung mit MK-0431 verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion der FPG nach 24 Wochen. a. Diese Überarbeitung erfolgte auch in Abschnitt I. Klinische Abschnitte, C. Hypothesen. b. Diese Überarbeitung erfolgte auch in Abschnitt I. Klinische Abschnitte, I. Datenanalyse, 2. Hypothesen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Die Patienten müssen alle unten zusammengefassten Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllt haben. Alle Labormessungen mussten nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. <u>Bei Visite 1</u> a. Der Patient hat Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM). b. Der Patient ist ≥ 18 und ≤ 75 Jahre alt. c. Der Patient versteht die Studienverfahren und stimmt zu, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligung erteilt. d. Die Patientin ist nicht schwanger und stillt nicht und plant für die Dauer der Studie und der Nachbeobachtungsphase nicht, schwanger zu werden. e. Der Patient ist ein Mann oder die Patientin ist eine Frau, die höchst unwahrscheinlich schwanger wird, was durch die Beantwortung mindestens einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: 1) Der Patient ist männlich. 2) Die Patientin ist eine chirurgisch sterilisierte Frau. 3) Die Patientin ist eine postmenopausale Frau im Alter von ≥ 45 Jahren mit > 2 Jahren seit der letzten Menstruation. 4) Die Patientin ist eine nicht sterilisierte Frau vor der Menopause, die zustimmt: (1) 2 geeignete Verhütungsmethoden anzuwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern (entweder zwei Barrieremethoden oder eine Barrieremethode plus eine hormonelle Verhütungsmethode) oder (2) während der gesamten Studie ab Visite 1 und für 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention von heterosexueller Aktivität abzusehen. f. Der Patient erfüllt eines der folgenden Kriterien, was durch die Beantwortung einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: 1) Der Patient erhält derzeit Glimepirid (in einer Dosis von mindestens 4 mg/Tag) allein oder in Kombination mit Metformin (in einer Dosis von mindestens 1500 mg/Tag) für ≥ 10 Wochen und hat einen HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 % zur Baseline. ODER Der Patient ist in einer der folgenden Kategorien (2 bis 5) und der Prüfarzt nimmt basierend auf der Überprüfung der aktuellen Diät des Patienten, der medizinischen Behandlung und dem HbA1c-Wert bei der Screening-Visite/Visite 1 an, dass der Patient das Einschlusskriterium von Visite 3 in

		Form eines HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 % nach einer dosisstabilen Zeit unter einer Glimepirid-Monotherapie (in einer Dosis von mindestens 4 mg/Tag) allein oder in Kombination mit Metformin (in einer Dosis von mindestens 1500 mg/Tag) wahrscheinlich erfüllt. 2) Der Patient erhält kein Antidiabetikum und hat einen HbA1c-Wert ≥ 9 % bei der Screening-Visite/Visite 1. 3) Der Patient erhält derzeit Glimepirid in einer Dosis von weniger als 4 mg/Tag oder eine Monotherapie mit einem anderen Sulfonylharnstoff und hat einen HbA1c ≥ 7,5 % bei der Screening-Visite/Visite 1. 4) Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit einem anderen oralen Antidiabetikum (z. B. Metformin, ein α-Glukosidase-Inhibitor oder ein PPARγ-Mittel [Rosiglitazon oder Pioglitazon]) und hat einen HbA1c ≥ 7,5 % bei der Screening-Visite/Visite 1. 5) Der Patient erhält derzeit eine orale Kombination einer antidiabetische Therapie und hat einen HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 10,5 % bei der Screening-Visite/Visite 1. <u>Bei Visite 3</u> g. HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %, gemessen bei Visite 3 oder innerhalb von 2 Wochen davor. HINWEIS: Nachdem ein Patient den Placebo-Run-in bei Visite 3 eingeleitet hat, kann eine einmalige Wiederholungsmessung nach Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden, wenn der HbA1c-Wert bei Visite 3 nicht innerhalb des HbA1c-Aufnahmekriteriums bei Visite 3 liegt. Wenn der Wiederholungswert das HbA1c-Aufnahmekriterium bei Visite 3 erfüllt, kann der Patient mit der Studie fortfahren. **Ausschlusskriterien:** Patienten, die jegliches der nachfolgend genannten Kriterien erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. <u>Bei Visite 1</u> Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien a. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose, oder er benötigte in den vergangenen 8 Wochen Insulin. h. Der Patient hat eine ALT- oder AST-Wert > 2,0-fache obere Normgrenze (ONG). Hinweis: Patienten, deren Serum-ALT oder -AST diesen Grenzwert überschreitet, können einmalig erneut untersucht werden, wenn der Prüfarzt nicht glaubt, dass der Wert den klinischen Status des Patienten widerspiegelt. i. Der Patient nimmt während der Studie Metformin, und Serumkreatinin ist ≥ 1,4 mg/dl (123, mol/l) bei Männern und ≥ 1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen oder geschätzte Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Formel) < 60 ml/min. Hinweis: Patienten, deren Serumkreatinin diesen Grenzwert überschreitet, können einmalig erneut untersucht werden, wenn der Prüfarzt nicht glaubt, dass der Wert den klinischen Status des Patienten widerspiegelt. ODER

		Der Patient nimmt kein Metformin während der Studie, und die Nierenfunktion des Patienten wird unten wiedergegeben durch eine „Ja"-Antwort auf eine der folgenden Aussagen: 1) Der Patient ist 65 Jahre alt, männlich, und hat ein Serumkreatinin > 2,0 mg/dl (176,8 µmol/l). 2) Der Patient ist > 65 Jahre alt, männlich, und hat ein Serumkreatinin > 1,7 mg/dl (150,3 µmol/l). 3) Der Patient ist ≤ 65 Jahre alt, weiblich, und hat ein Serumkreatinin > 1,7 mg/dl (150,3 µmol/l). 4) Der Patient ist > 65 Jahre alt, weiblich, und hat ein Serumkreatinin > 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l). 5) Die Kreatinin-Clearance ist < 45 ml/min. Hinweis: Patienten, deren Serumkreatinin diesen Grenzwert überschreitet, können einmalig erneut untersucht werden, wenn der Prüfarzt nicht glaubt, dass der Wert den klinischen Status des Patienten widerspiegelt. <u>Bei Visite 2</u> s. Der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mittels C-Peptid ≤ 0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ 1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 2 gemessen werden. t. Der Patient hat eine Nüchtern-Plasmaglukose konstant (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 270 mg/dl (14,99 mmol/l) und es wird nicht als wahrscheinlich angesehen, dass er die Blutzuckerkontrolle mit Ernährungs- und Trainingsberatung und/oder Änderungen in der antidiabetischen Therapie bei Visite 2 verbessern kann. <u>Bei Visite 3</u> w. Der Patient hat eine konstante Nüchtern-Plasmaglukose (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 270 mg/dl (14,99 mmol/l). <u>Bei Visite 4</u> z. Der Patient hat einen Fingerstich-Nüchternwert am Prüfzentrum von < 120 mg/dl (6,66 mmol/l) oder > 270 mg/dl (14,99 mmol/l). Hinweis: Wenn der Fingerstich-Glukosewert am Prüfzentrum nicht die aktuelle Blutzuckerkontrolle des Patienten basierend auf den SBGM-Werten des Patienten widerspiegelt, sollte die aktuelle Visite in eine „ungeplanten Visite" geändert und der Patient für Visite 4 neu einbestellt werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 4 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	74 Prüfzentren erhielten die zustimmende Bewertung durch das IRB/die EK und erhielten die Prüf- und Vergleichsinterventionen: 27 Prüfzentren in den USA, 25 Prüfzentren in 11 Ländern in Europa und 22 Prüfzentren in 11 Ländern im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten	**Verabreichte Behandlungen:** <u>Doppelblinde Prüfintervention (Phase A)</u>

	Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden angewiesen, vor dem Frühstück eine Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten entweder 1 Tablette Sitagliptin 100 mg oder eine passende Placebo-Tablette. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten Die Patienten wurden angewiesen, an den Tagen der Studienvisiten Nicht-Studienmedikamente gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. Offene Prüfintervention Die Patienten mussten während der Run-in-Phase stabile Dosen von Glimepirid (≥ 4 mg/Tag) allein oder in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag) erreichen. Die Patienten blieben während der gesamten Studie bei der gleichen Dosis der offenen Prüfintervention; allerdings war eine Dosisreduktion von Glimepirid zulässig, wenn der Patient eine unerklärliche (d. h. nicht auf einer ausgelassenen Mahlzeit oder übermäßiger körperlicher Aktivität beruhende) Hypoglykämie-Episode hatte oder aufgrund der Überprüfung der SBGM-Werte durch den Prüfarzt als hypoglykämiegefährdet angesehen wurde. Glimepirid durfte auf eine Mindestdosis von 1 Tablette (2 mg) pro Tag reduziert werden. Visiten mit Mahlzeittoleranztest (MTT) Patienten, die an einem 9-Punkte-MTT bei Visite 4/Woche 0 teilnahmen, nahmen nach Abschluss aller Verfahren für die MTT eine doppelblinde Prüfintervention. Bei Visite 9/Woche 24 und bei Visite 13/Woche 54 (oder einer Abbruchs- oder Notfallmedikationsvisite) wurde die doppelblinde Prüfintervention aus der Flasche der vorherigen Visite 30 Minuten vor der Einnahme der Standardmahlzeit für den MTT als beaufsichtigte Dosis eingenommen. Die offene Prüfintervention wurde bei allen Visiten, bei denen ein MTT durchgeführt wurde, zu Beginn der Mahlzeit dosiert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Bewertungskriterien:** Wirksamkeitsmessungen: Primärer Endpunkt: HbA1c. Sekundäre Endpunkte: FPG; Lipidprofil. In einem Subset von Patienten: Glukose, Insulin und C-Peptid wurden bei –10 Minuten, Zeitpunkt Null (unmittelbar vor der Mahlzeit) und 10, 20, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach einer Standardmahlzeit gemessen. Sicherheitsmessungen: Sicherheitsbeurteilungen umfassten die Erhebung unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchung, Vitalzeichen und Körpergewicht. Laborsicherheitsstudien umfassten Blutchemie (einschließlich Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase), Hämatologie (einschließlich vollständiges Blutbild [CBC], Differentialblutbild und absolute Neutrophilenzahl), Urinanalyse und Urin-Schwangerschaftstests

		(durchgeführt bei gebärfähigen Frauen). Elektrokardiogramme (EKG) wurden erfasst und zentral ausgewertet (außer bei Visite 2 mit alleiniger lokaler Auswertung).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Die folgenden Veränderungen wurden in Änderung P035-01 vorgenommen:** Dem Phase A-Teil der Studie wurden zwei sekundäre Ziele hinzugefügt: - Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid als Monotherapie in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag aufweisen, bewirkt die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion der FPG nach 24 Wochen. - Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Glimepirid in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag aufweisen, bewirkt die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo eine stärkere Reduktion der FPG nach 24 Wochen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Bestimmung der Stichprobengröße und Analyse der statistischen Power zur Adressierung der Studienhypothesen** Die Beschreibung der Berechnungen der statistischen Power und der geplanten Stichprobengröße, wie sie sich im Prüfplan findet, lautet: Eine Gesamtaufnahme von 360 Patienten wird die Randomisierung von ungefähr 180 Patienten in jede Behandlungsgruppe ergeben. Es wird erwartet, dass ungefähr 172 Patienten pro Gruppe mindestens eine Messung nach der Randomisierung haben, um die Analyse aufgenommen zu werden. Die primäre Analyse wird die Veränderung des HbA1c gegenüber Baseline sein. Bei Verwendung einer Standardabweichung (SD) von 1,0 % hat eine Stichprobengröße von 172 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von mehr als 99 %, um einen wahren Unterschied von 0,5 % in der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline zwischen Sitagliptin und Placebo festzustellen, für einen zweiseitigen Test mit $\alpha = 0,05$. Diese SD von 1,0 % ist die Obergrenze eines 95 %-Konfidenzintervalls für die behandlungsadjustierte Schätzung der SD nach Woche 12 unter Verwendung von Patienten aus der Studie 010 mit HbA1c-Baselinewerten im Bereich für die Aufnahme in diese Studie. Eine SD von 1,0 % kann eine konservative Schätzung der SD sein. Die folgende Tabelle 4-204 zeigt Behandlungsunterschiede, die mit einer statistischen Power von 80 % und 90 % für die sekundären Wirksamkeitshypothesen von HbA1c (in Subgruppen mit Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ bzw. $\alpha = 0,025$) und FPG nachgewiesen werden können. Die Berechnungen der statistischen Power für die sekundären Hypothesen des HbA1c basieren auf der gleichen Anzahl von Patienten in jedem Stratum. Besteht ein erhebliches Ungleichgewicht zwischen den Strata, kann die Überlegenheit von HbA1c im kleineren Stratum vermindert werden.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>Tabelle 4-204 (Anhang): Berechnung der statistischen Power
Power Calculations for Superiority in Secondary Efficacy Hypotheses
<table>
<tr><th rowspan="2">Endpoint</th><th rowspan="2">N per Group</th><th rowspan="2">α level</th><th colspan="2">Minimum Detectable Difference (mg/dL)</th></tr>
<tr><th>At 80% Power</th><th>At 90% Power</th></tr>
<tr><td rowspan="2">HbA1c (Using SD=1%)</td><td rowspan="2">86</td><td>0.05</td><td>0.43</td><td>0.50</td></tr>
<tr><td>0.025</td><td>0.47</td><td>0.54</td></tr>
<tr><td rowspan="2">FPG</td><td>172</td><td>0.05</td><td>11.3</td><td>13.0</td></tr>
<tr><td>(Using SD=37.2 mg/dL)†</td><td>86</td><td>0.05</td><td>16.0</td><td>18.5</td></tr>
<tr><td colspan="5">† From interim analysis of MK-0431 Phase IIB Study 010.</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Zwischenanalysen
Für diese Studie sind keine Zwischenanalysen geplant. Nachdem alle Patienten Woche 24 erreicht haben, wird die Studie dem Sponsor (nicht den Prüfärzten und Patienten) gegenüber entblindet und analysiert, um den klinischen Studienbericht für Zulassungsanträge zu erstellen. Diese Analyse adressiert die primären und sekundären Studienhypothesen und ist daher keine Zwischenanalyse. Ein separater Bericht wird erstellt, nachdem alle Patienten Phase B abgeschlossen haben. Zusätzliche Sicherheitsanalysen können während Phase B durchgeführt werden, um Zulassungsanträge und Aktualisierungen zu unterstützen.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Methode der Zuweisung der Studienteilnehmer zu Behandlungsgruppen
Die Patienten werden in 2 Strata stratifiziert, je nachdem, ob sie bei Visite 3 Metformin nehmen oder nicht. Geeigneten Patienten wird innerhalb jeder Stratifizierung bei Visite 4/Tag 1 eine Zuordnungsnummer zugeteilt, die auf verblindete Weise angibt, welche Behandlung sie erhalten sollen. Jedem Patienten kann nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden. Die Zuordnungsnummern wurden den Behandlungsregimes der Phase A/Phase B von MK-0431 100 mg/MK-0431 100 mg und Placebo/Pioglitazon 30 mg-Behandlungsgruppen im Verhältnis 1 : 1 zugeordnet.
Die stratifizierte Randomisierung ist dazu vorgesehen, die Stichprobengrößen der Behandlungsgruppen innerhalb jedes Stratums auszugleichen. Diese Stratifizierungsvariable dient auch als Blockierungsvariable im IVRS, so dass ungefähr 50 % der Patienten bei Visite 3 kein Metformin (d. h. sie nehmen Glimepirid als Monotherapie) und 50 % der Patienten bei Visite 3 Metformin (in Kombination mit Glimepirid) nehmen.</td></tr>
<tr><td>8b</td><td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td><td>Die Patienten werden in 2 Strata stratifiziert, je nachdem, ob sie bei Visite 3 Metformin nehmen oder nicht. Geeigneten Patienten wird innerhalb jeder Stratifizierung bei Visite 4/Tag 1 eine Zuordnungsnummer zugeteilt, die auf verblindete Weise angibt, welche Behandlung sie erhalten sollen. Jedem Patienten kann nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden. Die</td></tr>
</table>

		Zuordnungsnummern wurden den Behandlungsregimes der Phase A/Phase B von MK-0431 100 mg/MK-0431 100 mg und Placebo/Pioglitazon 30 mg-Behandlungsgruppen im Verhältnis 1 : 1 zugeordnet. Die stratifizierte Randomisierung ist dazu vorgesehen, die Stichprobengrößen der Behandlungsgruppen innerhalb jedes Stratums auszugleichen. Diese Stratifizierungsvariable dient auch als Blockierungsvariable im IVRS, sodass ungefähr 50 % der Patienten bei Visite 3 kein Metformin (d. h. sie nehmen Glimepirid als Monotherapie) und 50 % der Patienten bei Visite 3 Metformin (in Kombination mit Glimepirid) nehmen.
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	Bei Visite 4/Tag 1 erhalten Patienten, die alle Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllen, vom interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) eine Zuordnungsnummer. Jeder Patient wird in 1 von 2 möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: MK-0431 100 mg/Tag oder Placebo (im Randomisierungsverhältnis 1 : 1). Die Zuteilung einer Zuordnungsnummer erfolgt nur bei Visite 4/Tag 1. Jedem Patienten kann nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden. **Verblindung der Studie** Diese Studie folgte dem MSD-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das MSD-Forschungspersonal waren während der Studienphase für die Zuordnung der Patientenbehandlung verblindet. Das Forschungspersonal von MSD blieb bis zum Abschluss der Phase A der Studie, der internen Überprüfung der Phase-A-Daten auf Patientenebene und dem Einfrieren der Daten für die individuelle Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Prüfärzte und Patienten blieben bis zum Abschluss beider Studienphasen (Phase A und B) für die Behandlungszuordnung verblindet. Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von Zuordnungsnummern (allocation numbers, AN) zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussahen.
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?	**Methode der Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen** Geeignete Patienten wurden bei Visite 4/Tag 1 in 1 von 2 möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo im Verhältnis 1 : 1. Die Zuordnungsnummern wurden von einem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) basierend auf computergenerierten Zuordnungsplänen zugeteilt. Die Patienten wurden danach stratifiziert, ob sie bei Visite 3 Metformin erhielten oder nicht. Stratum 1 bestand aus Patienten mit Glimepirid allein (Monotherapie) und Stratum 2 aus Patienten mit Glimepirid und Metformin in Kombinationstherapie.
11	Verblindung	

11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Verblindung wurde durch die zufällige, maskierte Zuteilung von AN zu den Patienten erreicht und durch die Sicherstellung, dass die in den beiden Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussahen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Frühstück 1 Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten 1 Tablette Sitagliptin 100 mg oder 1 passende Placebo-Tablette. Alle Sitagliptin 100 mg-Tabletten und passende Placebo-Tabletten wurden von MRL hergestellt und verpackt. Glimepirid und Metformin wurden von MRL bereitgestellt. Klinisches Material sollte in Übereinstimmung mit dem Studienprüfplan und der Guten Apothekenpraxis angenommen, verteilt und gehandhabt werden
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Statistische Methoden/Analysemethoden** Unterschiede in der Anzahl ausscheidender Teilnehmer in den Behandlungsgruppen während Phase A können zu Selektionsverzerrungen führen, die bei der Beurteilung von Behandlungseffekten während Phase B einen störenden Einfluss hatten. Daher waren Vergleiche zwischen den Behandlungen unangemessen und wurden nicht durchgeführt. Die Analysen der Veränderung von HbA1c und FPG gegenüber der Baseline und Sicherheitsanalysen wurden getrennt für die drei Patientenkohorten (d. h. die gesamte Kohorte, die Subgruppe der Patienten unter Glimepirid allein [Stratum 1] und die Subgruppe der Patienten unter Glimepirid und Metformin [Stratum 2]) erstellt, definiert durch die stratifizierte Randomisierung. <u>Analysepopulation</u> <u>Population aller behandelten Patienten (APT).</u> Die primäre Analyse für alle Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der APT-Population. Für die Beurteilung der Langzeitwirkung waren Messungen relativ zu den Werten zur Baseline (Visite 4/Woche 0) und dem Eintritt in Phase B (Visite 9/Woche 24) von Interesse. Somit erforderte die Aufnahme in die APT-Population für die Analyse der Veränderung gegenüber Woche 24 und die Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline, dass die Patienten mindestens eine Dosis der Studientherapie während Phase B, mindestens eine Messung nach Visite 9 in Woche 24 oder einen Wirksamkeitsendpunkt und eine Baseline-Messung eines Wirksamkeitsendpunkts hatten. <u>Population der Absolventen von Woche 54</u> Für die wichtigsten Wirksamkeitsparameter, d. h. HbA1c und FPG, wurde

		eine sekundäre Analyse basierend auf der Population der Absolventen von Woche 54, einer Subgruppe der APT-Population, erstellt. Abhängig vom Eintrittspunkt von Interesse (d. h. Baseline/Woche 0 oder Woche 24) wurden Patienten mit einer Messung des Wirksamkeitsendpunkts bei dieser Eintrittsvisite und einer Messung des Wirksamkeitsendpunkts in Woche 54 in die Population der Absolventen von Woche 54 aufgenommen. Population „Alle Patienten wie behandelt“ (All-Patients-as-Treated, APaT) Die Analysen für alle Sicherheitsergebnisse basierten auf der APaT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die während der gesamten Studie mindestens eine Dosis der Prüfintervention einnahmen, und jeder Patient wurde in der Behandlungsgruppe des Medikaments gezählt, das er tatsächlich nach bei der Randomisierung erhielt. Definition der Baseline: Als Baseline für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 4/Woche 0/Tag 1 (Tag der Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde die Messung bei Visite 3/Woche-2 als Baseline-Wert verwendet. Wenn weder Visite 3 noch 4 verfügbar war, wurde der Baseline-Wert als fehlend angesehen, und dieser Patient wurde nicht in die Populationen für die Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Als Baseline für die Sicherheitsendpunkte wurde der letzte verfügbare Wert vor der Behandlung definiert, wenn die Messung bei Visite 4/Woche 0/Tag 1 fehlte. Wirksamkeitsanalysen Wirksamkeitsanalysen basierten auf der APT-Population. Für die Endpunkte HbA1c und FPG wurde eine sekundäre Analyse basierend auf der Population der Absolventen von Woche 54 erstellt. Die mittleren Veränderungen von HbA1c und FPG gegenüber der Baseline/Woche 0 in Woche 54 waren die primären bzw. sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Ein Modell zur Analyse der Kovarianz (ANCOVA) wurde verwendet und enthielt Terme für Behandlung und Randomisierungs-Stratum (unter Metformin oder nicht unter Metformin bei Visite 3), und Baseline-Wert als Kovariate. Die Mittel der kleinsten Quadrate (LS) innerhalb der Behandlung und die 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden angegeben. Für die in Tabelle 4-205 aufgelisteten Endpunkte wurden zusammenfassende Statistiken im zeitlichen Verlauf für die Veränderung gegenüber der Basislinie und für die Veränderung gegenüber Woche 24 sowie Plots der Veränderung des LS-Mittels (± Standardfehler [SF]) gegenüber der Basislinie im zeitlichen Verlauf erstellt. Die Beständigkeit des Behandlungseffekts für Sitagliptin wurde bewertet, indem das Zeitprofildiagramm der Änderungen der LS-Mittel gegenüber der Baseline im zeitlichen Verlauf für HbA1c und FPG untersucht wurde. Die Persistenz (coefficient of durability, COD) für Sitagliptin 100 mg, definiert als die Steigung des Zeitprofils der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber der Basislinie in Woche 24 bis 54, wurde über die von den ANCOVA-Modellen erzeugten LS-Mittel abgeleitet. Standardfehler (SF) und 95 %-KI für den COD wurden durch Bootstrapping (d. h. Resampling mit Ersatz) von Patienten innerhalb der Behandlungsgruppen berechnet. Die

COD-Schätzung liefert eine quantitative Beurteilung für die Rate der Verschlechterung einer Behandlung nach Erreichen einer maximalen Wirksamkeit. Eine Behandlung mit größerem positivem COD ist tendenziell weniger „beständig“ als eine Behandlung mit kleinerem positivem COD oder negativem COD.

Der Anteil der Patienten, die das HbA1c-Ziel (< 7 % als primär; < 6,5 % als sekundär) in Woche 54 erreicht haben, und der Anteil der Patienten, die das Ziel in Woche 24 erreicht und dieses Ziel in Woche 54 beibehalten haben, wurden zusammengefasst.

Zusätzlich zu den Endpunkten der glykämischen Wirksamkeit wurden prozentuale Veränderungen der Lipidparameter (d. h. Gesamt-Cholesterin [Gesamt-C], Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin [LDL-C], High-Density-Lipoprotein-Cholesterin [HDL-C], Non-HDL-C, Triglyzeride [TG] und TG/HDL-C-Verhältnis) gegenüber der Baseline zusammengefasst.

Tabelle 4-205 (Anhang): Liste der Endpunkten der glykämischen Wirksamkeit und Studienpopulationen

Table 9-3

Listing of Glycemic Efficacy Endpoints and Analysis Populations

Efficacy Parameters	Endpoints Analyzed	Analysis Populations
Primary		
HbA_{1c}	Change from baseline/Week 0; change from Week 24	APT and Completers
	Met goals (<7 % as primary; < 6.5% as secondary) at Week 54; met goals at Week 24 and maintained goals at Week 54.	
	COD: slope of LS means change from baseline at Weeks 24 to 54	
Secondary		
FPG	Change from baseline/Week 0; Change from Week 24	APT and Completers
Other		
Fasting Insulin, Fasting Proinsulin, Fasting Proinsulin/Insulin Ratio, Fasting C-peptide, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI	Change from baseline/Week 0; Change from Week 24	APT
2-Hour Post-Meal ▪ Glucose ▪ Incremental† glucose ▪ Insulin ▪ C-peptide	Change from baseline/Week 0; Change from Week 24	Subset of APT‡
Total AUC_{0-120}: ▪ Plasma glucose ▪ Insulin ▪ C-peptide ▪ Insulin/glucose ratio		
Incremental† AUC_{0-120}: ▪ Plasma glucose ▪ Insulin ▪ C-peptide		

† Incremental = above the fasting level.
‡ Patients who participated in the 9-point meal tolerance test (MTT).
APT = All Patients Treated; Completers = Week 54 Completers; MTT = meal tolerance test; COD = coefficient of durability.
AUC_{0-120} = Area Under the Curve from minute 0 to minute 120, derived from the 0, 60, and 120 minute MTT measurements.
HOMA-β = Homeostasis Model Assessment of β-cell function [20*(fasting insulin in mcIU/mL)/(FPG in mg/dL)/(18-3.5)].
HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance [(fasting insulin in mcIU/mL)*(FPG in mg/dL)/(22.5*18)].
QUICKI = Quantitative Insulin Sensitivity Check Index [$1/\log_{10}$(fasting insulin in mcIU/mL) + $\log_{10}$ (FPG in mg/dL)].

Data Source: [Not Applicable]

<u>Sicherheitsanalysen</u>

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung aller

		Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse (UE), Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht, Vitalzeichen und Elektrokardiogramm (EKG). Für Vergleiche zwischen den Gruppen wurden keine p-Werte angegeben. Sicherheitsanalysen wurden getrennt für die drei Patientenkohorten (d. h. die gesamte Kohorte, die Subgruppe der Patienten unter Glimepirid allein [Stratum 1] und die Subgruppe der Patienten unter Glimepirid und Metformin [Stratum 2]) unter Verwendung von Daten aus der gesamten Studie erstellt (einschließlich Phase A und Phase B). Für unerwünschte Ereignisse (UE) und Abnormitäten, die die Kriterien der vordefinierten Grenzwerte für Veränderungen (PDLC) in Labor- und EKG-Variablen erfüllen, wurden zusätzliche Analysen unter Verwendung von Daten aus Phase B und von Daten einer einjährigen Studienphase durchgeführt. Für Hypoglykämie und gastrointestinale (GI) UE wurden zusammenfassende Tabellen und 95 %-KI für den Unterschied zwischen den Gruppen erstellt. Für andere UE und die PDLC wurden zusammenfassende Tabellen und 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen erfasst, wenn die Inzidenz in mindestens einer Behandlungsgruppe 2 % oder mehr betrug; ansonsten wurden nur tabellarische Zusammenfassungen erstellt. Zusammenfassende Statistiken (n, Mittelwert [oder Median], Standardabweichung [SD] und Mittelwert, minimale und maximale Veränderung [oder prozentuale Veränderung]) über die gesamte einjährige Behandlungsphase für alle kontinuierlichen Sicherheitsvariablen (d. h. Labortests, Vitalzeichen, EKG und Körpergewicht) wurden nach Woche und Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Darüber hinaus wurden für alle kontinuierlichen Sicherheitsendpunkte mit Ausnahme des Körpergewichts Diagramme der mittleren Veränderung oder prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline über die einjährige Behandlungsphase erstellt. Änderungen des Körpergewichts gegenüber der Baseline wurden in Woche 54 mit Hilfe des ANCOVA-Modells, wie für die Wirksamkeitsanalysen beschrieben, analysiert und die Veränderung des LS-Mittels (± SF) gegenüber der Baseline wurde aufgetragen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (d. h. Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline in Woche 24) durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungseffekte über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent waren. Die gleichen Analysen wurden für die gesamte Kohorte und auch für die beiden Strata erstellt. Die folgenden Faktoren wurden für die Untersuchung im SAP vorab spezifiziert. - Vorheriger antidiabetischer Therapiestatus: nicht unter Antidiabetikum, unter Monotherapie und unter Kombinationstherapie. - Baseline-HbA1c: > oder ≤ Median, und nach Kategorien: < 8 %, ≥ 8 % und < 9 %, und ≥ 9 % - Geschlecht - Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre

		- Ethnie (Kategorien mit weniger als 20 Personen wurden in der Subgruppe „Andere“ zusammengefasst) - Body-Mass-Index zur Baseline > oder ≤ Median. - Dauer des Diabetes: > oder ≤ mediane Dauer des Diabetes zur Baseline. - HOMA-β: ≤ oder > Medianwert; HOMA-IR: ≤ oder > Medianwert Die Beurteilung der Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe erfolgte unter Verwendung eines dem oben beschriebenen ähnlichen ANCOVA-Modells. Für jeden Subgruppenfaktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, die Subgruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-HbA1c. Wenn der Subgruppenfaktor der vorherige Status der antidiabetischen Therapie war, wurde das Stratum nicht in das ANCOVA-Modell aufgenommen. Innerhalb des Niveaus jeder Subgruppe wurden die LS-Mittel und 95 %-Konfidenzintervalle berechnet und sowohl für Vergleiche innerhalb der Gruppe als auch zwischen den Gruppen grafisch dargestellt. Zusammenfassende Statistiken (n, Mittelwert und 95 %-KI) wurden für jede der Subgruppen nach Behandlungsgruppe angegeben.
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	Sitagliptin: a) 222 b) 222 c) Phase A: 217 Phase A + B: 158 Placebo: a) 219 b) 219 c) Phase A: 208 Phase A + B: 117
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin:** <u>Phase A:</u> Abgebrochen während Phase A: n = 37 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis n = 6 2. Unerwünschtes Laborereignis n = 1 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 12

		4. Lost-to-Follow-up n = 4 5. Einwilligung von Patient zurückgezogen n = 8 6. Prüfplanabweichung n = 3 7. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien n = 0 8. Vom Prüfzentrum beendet n = 0 9. Sonstiges n = 3 <u>Phase A + B (Woche 0 bis 54):</u> Abgebrochen: n = 131 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis n = 9 2. Unerwünschtes Laborereignis n = 1 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 67 4. Lost-to-Follow-up n = 7 5. Patient ist umgezogen n = 1 6. Einwilligung von Patient zurückgezogen n = 14 7. Prüfplanabweichung n = 4 8. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien n = 0 9. Vom Prüfzentrum beendet n = 0 10. Sonstiges n = 28 **Placebo:** <u>Phase A:</u> Abgebrochen während Phase A: n = 40 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis n = 2 2. Unerwünschtes Laborereignis n = 0 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 15 4. Lost-to-Follow-up n = 2 5. Einwilligung von Patient zurückgezogen n = 13 6. Prüfplanabweichung n = 6 7. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien n = 1 8. Vom Prüfzentrum beendet n = 1 9. Sonstiges n = 0 <u>Phase A + B (Woche 0 bis 54):</u> Abgebrochen: n = 151 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis n = 7 2. Unerwünschtes Laborereignis n = 0 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 69 4. Lost-to-Follow-up n = 3 5. Patient ist umgezogen n = 0 6. Einwilligung von Patient zurückgezogen n = 21 7. Prüfplanabweichung n = 7 8. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien n = 1 9. Vom Prüfzentrum beendet n = 1

		10. Sonstiges n = 42
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPI): 27. April 2005 Datum des Studienendes (LPO): 09. Januar 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

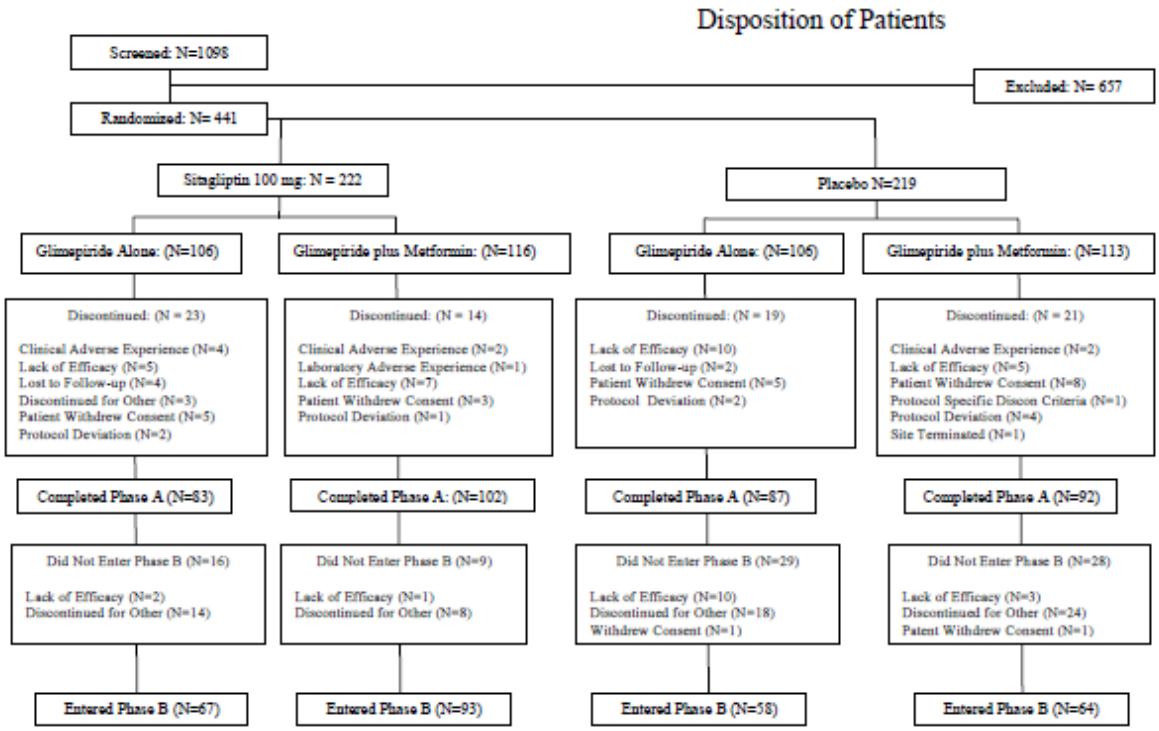


Abbildung 4-28: Flow-Chart zur Studie P035 (Phase A)

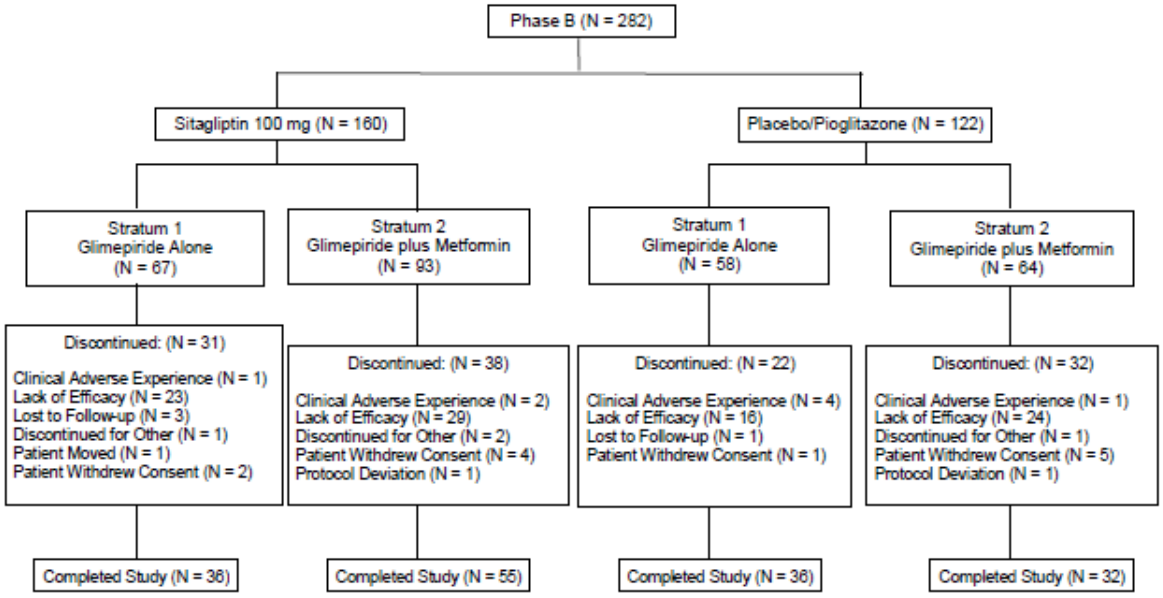


Abbildung 4-29: Flow-Chart zur Studie P035 (Phase B)

Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P036

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung waren die primären Studienziele: • die Veränderung des HbA1c bei Co-Administration von Sitagliptin und Metformin vs. Metformin-Monotherapie nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen • die Veränderung des HbA1c bei Co-Administration von Sitagliptin und Metformin vs. Sitagliptin-Monotherapie nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen • die Sicherheit und Verträglichkeit von Co-Administration von Sitagliptin und Metformin, sowie Sitagliptin- und Metformin-Monotherapie Sekundäre Studienziele waren: • die Veränderung des FPG bei Co-Administration von Sitagliptin und Metformin vs. Metformin-Monotherapie nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen • die Untersuchung des Anteil Patienten in jedem Studienarm die hyperglykämische Notfalltherapie erhielten • die Untersuchung des Anteils Patienten in jedem Studienarm bei denen der HbA1c nach 24 Wochen Behandlungsdauer < 7%, < 6,5% und < 7,5% war • in einer Teilgruppe der Patienten die Untersuchung von Indizes zur Insulin Sekretion Explorative Studienziele waren: • den Effekt von Sitagliptin + Metformin, Metformin-Monotherapie, Sitagliptin-Monotherapie vs. Plazebo auf den Appetite nach einem Studienzeitraum von 12 Wochen • den Effekt von Sitagliptin + Metformin, Metformin-Monotherapie, Sitagliptin-Monotherapie vs. Plazebo auf das Körpergewicht, Bauchumfang und Appetite nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen Primäre Studienhypothesen waren: • Co-Administration von Sitagliptin (50 mg BID) und Metformin (500 mg BID) reduziert den HbA1c mehr als Behandlung mit Sitagliptin (100 mg QD) und mehr als Metformin (500 mg BID) • Co-Administration von Sitagliptin (500 mg BID) und Metformin (1000 mg BID) reduziert den HbAc mehr als Sitagliptin (100 mg QD) und mehr als Metformin (1000 mg BID) • Co-Administration von Sitagliptin und Metformin ist gut veträglich Sekundäre Studienhypothesen war: • Sitagliptin (100 mg QD) reduziert den HbA1c mehr als Plazebo • Co-Administration von Sitagliptin (50mg BID) und Metformin (500 mg BID) reduziert den FPG mehr als Sitagliptin (100 mg

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		QD) und Metformin (500 mg BID) • Sitagliptin (100 mg QD) hat eine geringere Inzidenz für ausgewählte gastrointestinale Nebenwirkungen als Metformin (500 mg BID) und/oder Metformin (1000 mg BID)
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Phase III randomisierte, multizentrische Studie mit einer placebo-kontrollierten doppel-blinden Behandlungsphase von 24 Wochen Typ 2 Diabetes melitus Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert sieben Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1:1:1:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg QD) Metformin (500mg BID; 1000mg BID), Sitagliptin + Metformin (50mg BID + 500mg BID; 50mg BID + 1000mg BID; 50mg BID + 1000mg BID OLC), Plazebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesign und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert: <u>Einschlusskriterien</u> • Alter zwischen ≥ 18 und ≤ 78 Jahren und • Unzureichend eingestelltem Blutzucker • Verschiedene Kriterien die anti-hyperglykämische Vorbehandlung betreffend in zusammenhang mit dem HbA1c zum Studienbeginn • HbA1c ≥ 7,5% und ≤ 11% bei Randomisierung • Sonstige Einschlusskriterien wie im CRS definiert <u>Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus • Insulinvorbehandlung während der zurückliegenden 8 Wochen vor Studienbeginn • Überempfindlichkeit gegenüber Biguaniden (z.B. Metformin) • Signifikante Nierenerkrankung charakterisiert durch eine Serum Creatinine Messung ≥1,4mg/dl (Männer) und ≥ 1,3mg/dl (Frauen) • Nüchternblutzucker im Serum > 280 mg/dl (15,54 mmol/l) bei Visit V4
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die folgenden Zentrallabore waren an dieser Studie beteiligt: PPD, Inc. 2 Tesseneer Drive Highland Heights, KY 41076

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		USA und PPD, Inc. Kleine Koosterstraat 19 B-1932 Zaventem Belgien Der folgende zentrale EKG-Anbieter und –Auswerter war an dieser Studie beteiligt: Covance Central Diagnostics, Inc 9390 Gateway Drive Reno, NV 89521 USA 140 Studienzentren; 89 in USA und Puerto Rico, 18 in Europa und 33 in sonstigen Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Design der Studie</u> Das Design dieser Studie war doppelblind, randomisiert und mit einer Plazebo-Kontrollgruppe. Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1:1 in eine der sieben Behandlungsarme randomisiert <u>Plazebo Run-in-Phase</u> Alle Patienten durchliefen vor Randomisierung eine single-blind Plazebo run-in Phase von zwei Wochen Dauer (Studienvisit V3/Woche -2 bis Studienvisit V4/Tag 1) <u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo</u> Patienten erhielten beginnend mit Randomisierung entweder Sitagliptin (100mg QD) Metformin (500mg BID; 1000mg BID), Sitagliptin + Metformin (50mg BID + 500mg BID; 50mg BID + 1000mg BID; 50mg BID + 1000mg BID OLC), Plazebo <u>Glibenclamid-Notfall-Medikation</u> Glubyride war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar. Patienten denen Metformin als Notfallmedikation verabreicht wurde, wurden bis zum Zeitpunkt der Verabreichung in der Analyse der Wirksamkeit von Sitagliptin berücksicht und vollständig in der Analyse der Sicherheit von Sitagliptin berücksichtigt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitszielkriterium • die Veränderung des HbA1cWertes bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswertes bei Studienbeginn Sekundäre Wirksamkeitszielkriterium • die Veränderung des Nüchternblutzuckers und Fruktosamin bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn • Plasma Glukose Profil in Verbindung mit einem Standard Meal Challenge • Homöostase- Modell-Assessment der ß-Zellfunktion und Proinsulin-Insulin-Verhältnis • Homöostase- Modell-Assessment der Insulin-Resistenz und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		quantitative Insulinsensitivität (QUICKI) Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung: • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämische Ereignisse • Körpergewicht • EKG • Vitalzeichen • Laborwerte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 1050 Patienten die im Verhältnis von 1:1:1:1:1:1 in die sechs Behandlungsarme Sitagliptin randomisiert wurden (175 Patienten je Gruppe). Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von < 10% der Patienten und einer Standardabweichung von 1,1% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden 160 Patienten je Patientengruppe resultiert daraus eine Power von 90% (98%) um eine Differenz des HbA1c von 0,4% (0,5%) zwischen Behandlung mit Sitagliptin und Plazebo mit einem α Level von 0,05 zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuordnung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den in-house Regeln von MSD. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokation-Nummern zu einzelnen Behandlungsgruppen. Weiterhin wurde sichergestellt daß die Tabletten mit Plazebo und aktiven Wirkkstoff in ihrem Aussehen identisch waren und nicht unterschieden werden konnten
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine präspezifizierte Stratifizierung der Patienten vorgenommen. Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte mittels eines Kovarianz-Modells (ANCOVA) wurden jedoch die anti-hyperglykämische Vorbehandlung und der HbA1c Wert bei Studienbeginn als Kovariablen berücksichtigt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der	Zum Zeitpunkt Visit V4/Tag 1 erhielten Patienten die für den Einschluss in der Studie geeignet waren die nächste Allokationsnummer zugewiesen. Die Geheimhaltung war bis zum Studienende gewährleistet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Jedem Patient wurde bei Randomisierung eine Allokationsnummer zugeordnet, die Auswahl der Studienmedikation erfolgte zufällig.
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 Patienten, Prüfärzte und sonstiges Personal am Prüfzentrum waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet. Für alle Patienten erhielten die Prüfzentren identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkenntlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse der Wirksamkeits-Zielkriterien erfolgte für die APT (all patients treated) Population. Die APT Population umfasst alle Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten, für die ein Messwert zur Baseline und mindestens ein Messwert während der verblindeten Studienphase vorlag Ein Kovarianz-Modell (ANCOVA) wurde verwendet zur Analyse der Wirksamkeitsvariablen, die Veränderungen zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen wurden berechnet unter Berücksichtigung des HbA1c und der anti-hyperglykämischen Vorbehandlung als Kovariablen. Die Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter erfolgte für die APaT (all patients as treated) Population. Die APaT Population umfasst alle Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten. Für die APaT Analyse wurden die Patienten der Studienmedikation zugeordnet, die sie während der verblindeten Studienphase tatsächlich erhalten hatten, unabhängig von der ursprünglichen Randomisierung. Die Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsvariablen erfolgte separat für den Zeitraum ohne und mit Gabe von hyperglykämische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Notfallmedikation.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c) für • anti-hyperglykämische Vorbehandlung (ja oder nein) • HbA1c bei Studienbeginn (> oder ≤ median; < 8% oder ≥ 8% und < 9% oder ≥ 9%; < 8% oder ≥ 8% und ≤ 9%, ≥ 9% und ≤ 10% oder ≥ 10% • Geschlecht (männlich/weiblich) • Alter (≤ median, oder > median; < 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre) • Ethnische Zugehörigkeit • BMI bei Studienbeginn (≤ median oder > median) • HOMA-β (≤ median, > median) • HOMA-IR (≤ median, > median) • Dauer Diabeteserkrankung (≤ median, > median) • Metabolisches Syndrom (ja oder nein) In jeder Subgruppe wurden die Unterschieder der Wirksamkeitsendpunkte für den Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 24 mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate (LS-mean) und einem 95% Konfindenzintervall bestimmt
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
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	<u>Plazebo</u> 176 Patienten wurden randomisiert 165 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 165 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (100mg QD)</u> 179 Patienten wurden randomisiert 175 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 175 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Metformin (500mg BID)</u> 182 Patienten wurden randomisiert 178 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 178 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Metformin (1000mg BID)</u> 182 Patienten wurden randomisiert 177 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 177 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (50mg BID) + Metformin (500mg BID)</u> 190 Patienten wurden randomisiert 183 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 183 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (50mg BID) + Metformin (1000mg BID)</u> 182 Patienten wurden randomisiert 178 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 182 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (50mg BID) + Metformin (1000mg BID) Open-label Cohort</u> 117 Patienten wurden randomisiert Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Sitagliptin (100 QD)</u> 8 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 12 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 14 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen <u>Metformin (500mg BID)</u> 4 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 11 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 9 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen <u>Metformin (1000mg BID)</u> 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 12 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen <u>Sitagliptin (50mg BID) + Metformin (500mg BID)</u> 4 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 2 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 9 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		11 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen Sitagliptin (50mg BID) + Metformin (1000mg BID) 1 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 2 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 3 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 12 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen Plazebo 9 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 12 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 12 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 16 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 15. Oktober 2004 und dem 17. August 2005 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 18 Wochen zuzüglich einer einfach verblindeten run-in Phase von 2 Wochen Dauer Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienvisits Im Anschluß an die doppelblinde Studienphase von 18 Wochen erfolgte eine zweite Studienphase von 36 Wochen Dauer bei der alle Patienten in der Plazebo-Behandlungsgruppe auf Behandlung mit Pioglitazon 30mg QD umgestellt wurden. Diese zweite Studienphase wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die mittlere Behandlungsdauer im Plazeboarm betrug 105,2 Tage, für die beiden Dosierungen Sitagliptin (100 und 200mg/Tag) betrug die mittlere Behandlungsdauer 115,2 und 113,1Tage. Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

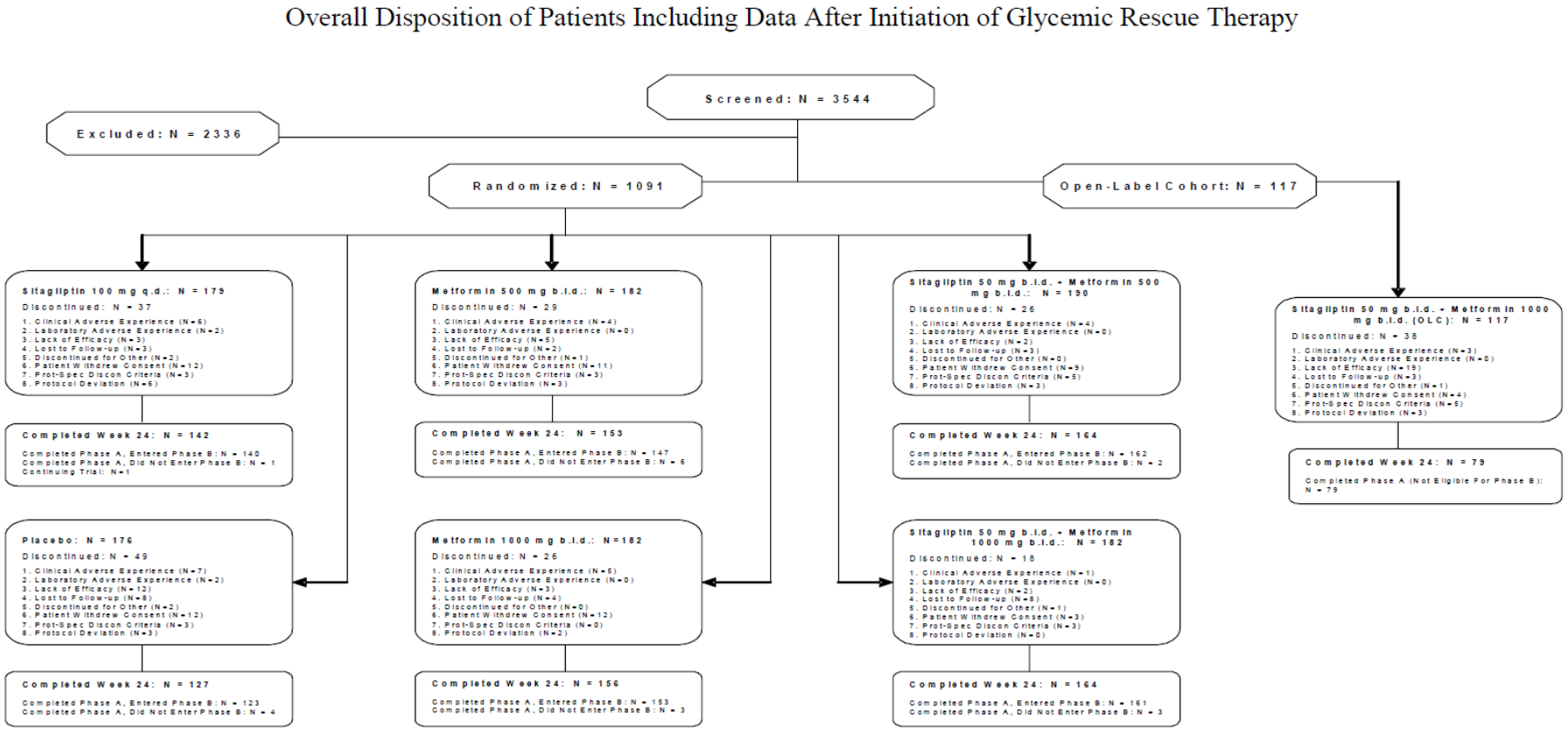
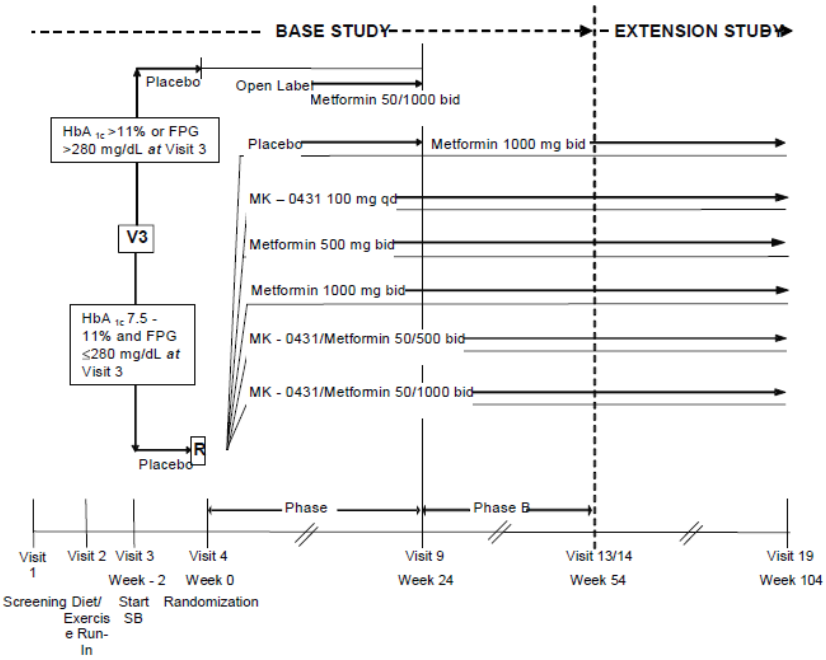


Abbildung 4-30: Flow-Chart zur Studie P036

Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P036-10

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Hypothese:** Für diese Verlängerungsstudie gab es keine Hypothese. **Zielsetzungen:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM) mellitus mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Diät und Bewegung: Primär: Nach 104 Wochen: (1) Beurteilung der gleichzeitigen Verabreichung von MK-0431 (Sitagliptinphosphat [Sitagliptin]) und Metformin im Vergleich mit der Wirkung von Metformin-Monotherapie auf Hämoglobin A1c (HbA1c); (2) Beurteilung der Wirkung der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit der Wirkung einer Sitagliptin-Monotherapie auf HbA1c; (3) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der gleichzeitigen Anwendung von Sitagliptin und Metformin, Sitagliptin-Monotherapie und Metformin-Monotherapie, einschließlich der Inzidenz ausgewählter gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse (d. h. Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe). Sekundär: Beurteilung der Wirkung der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit der Wirkung der Metformin-Monotherapie und verglichen mit der Sitagliptin-Monotherapie nach 104 Wochen auf: (1) Nüchtern-Plasmaglukose (FPG); (2) 2-Stunden-Glukose nach der Mahlzeit (PMG) mit einer Standardmahlzeit (Mahlzeit-Toleranz-Test [MTT]); (3) Haltbarkeit der Wirkung, einschließlich des Anteils der Patienten, die einen HbA1c von < 7 % und < 6,5 % erreichen und halten; (4) bei einer Subgruppe von Patienten, die sich einer umfangreicheren Blutentnahme mit einer Standardmahlzeit unterziehen: Indizes der Insulinsekretion, die sich von C-Peptid, Insulin und Glukoseprofil ableiten, und (5) Körpergewicht und Taillenumfang.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Gesamtdesign und Plan der Studie**: Dies war eine 50-wöchige Verlängerung einer 54-wöchigen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, faktoriellen Parallelgruppenstudie bei Patienten mit T2DM, die nur mit Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle (HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11 %) hatten. In der 54-wöchigen Basisstudie traten Patienten, die die Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten, in die 24-wöchige, placebokontrollierte Behandlungsphase (Phase A) ein und erhielten randomisiert eine der folgenden 6 Behandlungen: gleichzeitige Anwendung von Sitagliptin 50 mg BID und Metformin 500 mg BID (Gruppe mit niedrig dosierter gleichzeitiger Verabreichung); gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 50 mg BID und Metformin 1000 mg BID (Gruppe mit höher dosierter gleichzeitiger Verabreichung); Metformin 500 mg BID (Gruppe mit niedrig dosierter Metformin-Monotherapie); Metformin 1000 mg BID (Gruppe mit höher dosierter Metformin-Monotherapie); Sitagliptin 100 mg

		BID (Gruppe mit Sitagliptin-Monotherapie); oder die Sequenz von Placebo (Phase A)/Metformin (Phase B) (Gruppe mit Placebo/Metformin) in einem Randomisierungsverhältnis von 1 : 1 :1 : 1 : 1 : 1. In der 30-wöchigen, aktiv kontrollierten Behandlungsphase (Phase B) der 54-wöchigen Basisstudie wurden Patienten, die Placebo in Phase A erhielten, in Woche 24 verblindet auf Metformin umgestellt (titriert in Schritten von 500 mg/Woche auf eine Dosis von 1000 mg BID); alle anderen Patienten setzten die Behandlung wie in Phase A fort. Patienten, die während der 54-wöchigen Basisstudie nicht die spezifischen Blutzuckerziele erfüllten (siehe Abschnitt I.E.6 des Anhangs [16.1.1.4] für spezifische glykämische Ersatztherapie-Kriterien), mussten eine Ersatztherapie mit offenem Glyburid/Glibenclamid einleiten lassen. Darüber hinaus umfasste die Basisstudie eine offene Kohorte (Open-label Cohort, OLC) von Patienten, die wegen HbA1c > 11 % oder FPG > 280 mg/dl (15,54 mmol/l) bei Visite 3 oder wiederholter und bestätigter Fingerstichglukose > 280 mg/dl (15,54 mmol/l) bei Visite 4 nicht für eine Randomisierung geeignet waren. Patienten, die der OLC zugeordnet wurden, nahmen an der 24-wöchigen Phase A teil, waren jedoch nicht geeignet, in Phase B der 54-wöchigen Basisstudie einzutreten. Die Verlängerungsstudie begann in Woche 54 und dauerte weitere 50 Wochen bis Woche 104. Alle randomisierten Patienten, die die 54-wöchige Basisstudie abschlossen und die Aufnahmekriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der 50-wöchigen Verlängerungsstudie geeignet. Patienten, die in die Verlängerungsstudie wurden, blieben innerhalb der Behandlungsgruppe, der sie ursprünglich bei Randomisierung (d. h. an Tag 1 der Basisstudie) zugeteilt worden waren, und nahmen weiterhin das gleiche doppelblinde Behandlungsschema ein, das sie während Phase B der Basisstudie eingenommen hatten. Die Patienten befolgten auch weiterhin die empfohlene Diät und das Bewegungsprogramm für die Dauer der Verlängerungsstudie. Patienten, die in der Basisstudie eine glykämische Rettungstherapie erhielten, waren für die Teilnahme an der Verlängerungsstudie geeignet. Zusätzlich musste bei Patienten, die in der Basisstudie keine Rettungstherapie erhalten hatten, aber in der Verlängerungsstudie einen HbA1c > 7,5 % hatten, eine Ersatztherapie mit offenem Glyburid/Glibenclamid eingeleitet werden. In der Verlängerungsstudie wurden sechs geplante Visiten über einen Zeitraum von 50 Wochen durchgeführt. Die Visiten umfassten: Visite 14/Woche 54; Visite 15/Woche 62; Visite 16/Woche 70; Visite 17/Woche 78; Visite 18/Woche 91 und Visite 19/Woche 104 (letzte Studienvisite). Zudem sollten die Prüfzentren Patienten-Telefonkontakte (PTC) zwischen jeder Klinikvisite führen (siehe Studien-Flow-Chart), um die Diät/Ernährung zu bekräftigen und die Anweisungen zur Erstdosierung der Therapie zu prüfen und dabei die behandlungstreue betonen. Für Patienten mit Ersatztherapie sollten auch die Glyburid/Glibenclamid-Dosierungsanweisungen überprüft werden. Ein Telefonkontakt nach der Studie musste 14 Tage nach vorzeitigem Absetzen oder Abschluss der Studienbehandlung durchgeführt werden, um nach schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu fragen.

		Abbildung 4-31 liefert eine Beschreibung des 104-wöchigen Studiendesigns, einschließlich der 54-wöchigen Basisstudie und 50-wöchigen Verlängerungsstudie. Figure 9-1 Study Design  Abbildung 4-31: Beschreibung des 104-wöchigen Studiendesigns
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Prüfplanänderung**: <u>Änderungen an der Durchführung der Studie</u> Der Verlängerungsprüfplan P036-10 wurde nicht geändert. Es wurden jedoch 2 Prüfplan-Klärungsschreiben (protocol clarification letters, PCL) verfasst. Das erste PCL lieferte den Prüfzentren eine Tabelle, die versehentlich in Abschnitt II.A des Prüfplans weggelassen wurde und den Text beschrieb, der auf den Flaschen der offenen Glyburid/Glibenclamid-Ersatztherapie erscheint. Das zweite PCL teilte den Prüfzentren mit, dass der Hersteller der offenen Glibenclamid/Glibenclamid-Ersatztherapie sich geändert hatte, und stellte eine neue Tabelle zur Verfügung, die den Text beschrieb, der auf den Flaschen der offenen Glyburid/Glibenclamid-Ersatztherapie erscheint.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Die Einschlusskriterien für die 50-wöchige Verlängerungsstudie, wie im Prüfplan angegeben, sind nachstehend aufgeführt: <u>Bei Visite 14</u>

		a. Der Patient hat die Basisstudie abgeschlossen. b. Der Patient hat während der Basisstudie eine Behandlungstreue von 75 % für die Einnahme der doppelblinden Prüfintervention gezeigt. c. Der Patient versteht die Studienverfahren und stimmt zu, an der Verlängerungsstudie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligung erteilt. d. Der Patient kann höchstwahrscheinlich nicht schwanger werden, was durch die Beantwortung mindestens einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: 1) Der Patient ist männlich. 2) Der Patient ist eine chirurgisch sterilisierte Frau. 3) Der Patient ist eine postmenopausale Frau im Alter von 45 Jahren mit > 2 Jahren seit der letzten Menstruation. 4) Der Patient ist eine nicht sterilisierte Frau vor der Menopause, die weiterhin zustimmt: (1) Zwei geeignete Verhütungsmethoden anzuwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern (entweder zwei Barrieremethoden oder eine Barrieremethode plus eine hormonelle Verhütungsmethode) oder (2) während der gesamten Studie ab Visite 1 und für 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention von heterosexueller Aktivität abzusehen. Siehe Abschnitt I.E.9.a. zur Beschreibung akzeptabler Verhütungsmethoden. **Ausschlusskriterien** Die Ausschlusskriterien für die 50-wöchige Verlängerungsstudie, wie im Prüfplan angegeben, sind nachstehend aufgeführt: <u>Bei Visite 14</u> a. Der Patient hat einen Erkrankung oder eine Störung entwickelt, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des klinischen Monitors von MSD ein Risiko für den Patienten darstellen könnten oder die Verwendung von Metformin basierend auf der Packungsbeilage des Produkts in diesem Land kontraindiziert machen würden. b. Der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich eine ausgeschlossenes Arzneimittel (d. h. Nicht-Studien-Antidiabetika, Immunsuppressiva/immunmodulierende Wirkstoffe etc.).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	117 Prüfzentren erhielten die IRB/EK-Genehmigung und erhielten Prüf- und Vergleichsintervention für die 50-wöchige Verlängerungsstudie: 71 Prüfzentren in den USA und Puerto Rico, 15 Prüfzentren in 4 Ländern in Europa und 31 Prüfzentren in 12 Ländern im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Verabreichte Behandlungen:** <u>Doppelblinde Prüfintervention</u> Patienten in der Verlängerungsstudie wurde bei Visite 14/Woche 54 bis Visite 18/Woche 91 doppelblinde Doppeldummy-Prüfintervention verabreicht. Sitagliptin, Metformin und die passenden Placebo-Abbilder wurden als orale Tabletten in Flaschen geliefert. Die Patienten erhielten pro

		Tag 1 Tablette Sitagliptin 100 mg oder passendes Placebo (verabreicht als 1 Tablette vor der Morgenmahlzeit), 2 Tabletten pro Tag Sitagliptin 50 mg oder passendes Placebo (verabreicht als 1 Tablette vor der Morgenmahlzeit und 1 Tablette vor der Abendmahlzeit), 4 Tabletten pro Tag Metformin 500 mg oder passendes Placebo (verabreicht als 2 Tabletten vor der Morgenmahlzeit und 2 Tabletten vor dem Abendessen). Nicht-Prüfinterventionen an den Tagen der Studienvisiten wurden gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes eingenommen. <u>Visiten mit Mahlzeittoleranztest (MTT)</u> Bei Visite 19/Woche 104 der Verlängerungsstudie sollten sich Patienten, die zuvor keine glykämische Ersatztherapie eingeleitet hatten, einem Mahlzeittoleranztest (MTT; entweder 3 oder 10 Punkte) unterziehen. Die Patienten sollten genau 30 Minuten vor der Einnahme der Standardmahlzeit für den MTT eine bezeugte Dosis (4 Morgentabletten) der Prüfintervention einnehmen. Die Verfahren für die Ersttherapiedosierung vor dem MTT sind in Abschnitt I.E.8. und in Anhang 6 des Prüfplans der Verlängerung ausführlich beschrieben.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Ziele** Bei Patienten (die die 54-wöchige Basisstudie abgeschlossen hatten in die 50-wöchige Verlängerungsstudie eintraten) mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Diät und Bewegung: <u>Primär</u> Nach 104 Wochen: 1. Beurteilung der Wirkung der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit der Wirkung der Metformin-Monotherapie auf HbA1c. 2. Beurteilung der Wirkung der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit der Wirkung der Sitagliptin-Monotherapie auf HbA1c. 3. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin, Sitagliptin-Monotherapie und Metformin-Monotherapie, einschließlich der Inzidenz von ausgewählten unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen (d. h. Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall). <u>Sekundär</u> Beurteilung der Wirkung der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit der Wirkung der Metformin-Monotherapie und verglichen mit der Sitagliptin-Monotherapie nach 104 Wochen auf: 1. Nüchtern-Plasmaglukose (FPG). 2. Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) bei einer Standardmahlzeit 3. Die Haltbarkeit der Wirkung, einschließlich des Anteils der Patienten,

		die ein HbA1c von < 7 % und < 6,5 % erreichen und halten. 4. Bei einer Subgruppe von Patienten, die sich nach einer Standardmahlzeit einer umfangreicheren Blutentnahme unterziehen: Indizes der Insulinsekretion, die aus den C-Peptid-, Insulin- und Glukoseprofilen abgeleitet wurden. 5. Körpergewicht und Taillenumfang.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Änderungen der geplanten Analysen** Der Prüfplan P036-10 gab an, dass für die Analyse aller Sicherheitsendpunkte der Verlängerungsstudie mit Ausnahme der Hypoglykämie ein einziger Ansatz verfolgt wird: Einschluss aller Daten unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer glykämischen Ersatztherapie. Für Hypoglykämie gab der Prüfplan an, dass die Analysen der Verlängerungsstudie mittels zweier Ansätze durchgeführt werden: einschließlich nur der Daten vor Einleitung der glykämischen Ersatztherapie, und einschließlich aller Daten unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer glykämischen Ersatztherapie. Zwecks Konsistenz mit früheren Berichten, die für diese Studie verfasst wurden, hat die Verlängerungs-CSR Analysen aller Sicherheitsendpunkte nach beiden Ansätzen geliefert die im Prüfplan der Verlängerung nur für Hypoglykämie spezifiziert waren. Diese Analysen wurden in einem Memo beschrieben, das den Analyseplan der Verlängerungsstudie beschreibt, der nach der Genehmigung des Prüfplans P036-10 und während der Durchführung der Verlängerungsstudie (vor der Datenbanksperre) erstellt wurde. Zusätzlich wurden Analysen für die gesamte 104-wöchige Behandlungsphase (einschließlich der 54-wöchigen Basisstudie und der 50-wöchigen Verlängerungsstudie) durchgeführt, um die Gesamtsicherheit während der Basis- und der Verlängerungsstudie weiter zu beurteilen. Die APaT-Population für die 104-wöchige Analyse umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studientherapie nach der Randomisierung erhalten hatten. Für Sicherheitsanalysen in diesem Bericht der Verlängerungsstudie entspricht der Ansatz zur Bereitstellung von 95 %-KIs für Vergleiche zwischen Gruppen dem Ansatz des Berichts der Phase B (Woche 54). Insbesondere werden 95 %-KIs für Vergleiche zwischen den Gruppen geliefert, wenn die Inzidenz des jeweiligen Sicherheitsendpunkts in einer oder mehreren der folgenden Gruppen mindestens 2 % betrug: die Gruppe mit Sitagliptin-Monotherapie, die gepoolte Gruppe mit Metformin-Monotherapie oder die gepoolte Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung. Wenn das 2 % Inzidenz-Kriterium für die Lieferung von 95 %-Konfidenzintervallen stattdessen auf die einzelnen Behandlungsgruppen angewendet worden wäre, hätten keine zusätzlichen statistisch signifikanten Unterschiede basierend auf der Stichprobengröße in der Verlängerungsstudie identifiziert werden können. An den im Prüfplan spezifizierten Analysen wurden keine weiteren Änderungen vorgenommen

<table>
<tr><td>7</td><td>Fallzahl</td><td></td></tr>
<tr><td>7a</td><td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td><td>Stichprobengröße
Die Beschreibung der Berechnungen der statistischen Power und der geplanten Stichprobengröße für die Verlängerungsstudie, wie sie sich im Prüfplan findet, lautet:
Ungefähr 182 Patienten wurden in jeden der Behandlungsarme für die Basisstudie aufgenommen. Wenn 50 % bis 70 % dieser Patienten in die Verlängerung aufgenommen werden, ohne vorher eine Ersatztherapie eingeleitet und die notwendigen Messungen zur Baseline und nach der Randomisierung durchgeführt zu haben, dann wären ungefähr 90 bis 130 Patienten pro Behandlungsgruppe in der Verlängerung verfügbar. Tabelle 4-208 zeigt die erwarteten halben Breiten der Konfidenzintervalle für die Differenz der mittleren Veränderung gegenüber der Baseline zwischen jeglichen zwei Behandlungsgruppen für HbA1c und FPG, was einen Hinweis für die Genauigkeit zur Schätzung der Unterschiede zwischen den Gruppen liefert.

Tabelle 4-208 (Anhang): Erwartete halbe Breiten der Konfidenzintervalle zwischen zwei Behandlungsgruppen
Table 9-2
Half-width of 95% Confidence Interval on Between Group Differences
<table><tr><th rowspan="2">Efficacy Variable</th><th rowspan="2">Standard Deviation† (SD)</th><th colspan="2">Interval Half-Width</th></tr><tr><th>N= 90 per group</th><th>N= 130 per group</th></tr><tr><td>HbA1c</td><td>1.1%</td><td>0.32</td><td>0.27</td></tr><tr><td>FPG</td><td>45.0 mg/dL</td><td>13.1</td><td>10.9</td></tr><tr><td colspan="4">† Week 24 change from baseline SD in sitagliptin P020 patients with baseline HbA1c ≥8.5%.</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Für diese Verlängerungsstudie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Methode der Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen
Patienten, die für die Randomisierung in die Basisstudie geeignet waren, erhielten die nächstfolgende Zuteilungsnummer (AN), die am Prüfzentrum verfügbar war, und wurden (in einem Randomisierungsverhältnis von 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1) an Tag 1 zu einer von sechs möglichen Behandlungen randomisiert: gleichzeitige Verabreichung von 50 mg Sitagliptin BID und Metformin 500 mg BID (Gruppe mit niedrig dosierter gleichzeitiger Verabreichung); gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 50 BID und Metformin 1000 mg BID (Gruppe mit höher dosierter gleichzeitiger Verabreichung); Metformin 500 mg BID (Gruppe mit niedriger dosierter Metformin-Monotherapie); Metformin 1000 mg BID (Gruppe mit höher</td></tr>
</table>

		dosierter Metformin-Monotherapie); Sitagliptin 100 mg BID (Gruppe mit Sitagliptin-Monotherapie); oder die Sequenz von Placebo (Phase A)/Metformin 1000 mg BID (Phase B) (Gruppe mit Placebo/Metformin).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es gab keine Stratifizierung für diese Studie.
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	**Methode der Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen** Patienten, die für die Randomisierung in die Basisstudie geeignet waren, erhielten die nächstfolgende Zuteilungsnummer (AN), die am Prüfzentrum verfügbar war, und wurden (in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1:1) an Tag 1 zu einer von 6 möglichen Behandlungen randomisiert: gleichzeitige Verabreichung von 50 mg Sitagliptin BID und Metformin 500 mg BID (Gruppe mit niedriger dosierter gleichzeitiger Verabreichung); gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 50 mg BID und Metformin 1000 mg BID (Gruppe mit höher dosierter gleichzeitiger Verabreichung); Metformin 500 mg BID (Gruppe mit niedriger dosierter Metformin-Monotherapie); Metformin 1000 mg BID (Gruppe mit höher dosierter Metformin-Monotherapie); Sitagliptin 100 mg BID (Gruppe mit Sitagliptin-Monotherapie); oder die Sequenz von Placebo (Phase A)/Metformin 1000 mg BID (Phase B) (Gruppe mit Placebo/Metformin).
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?	**Methode der Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen** Patienten, die für die Randomisierung in die Basisstudie geeignet waren, erhielten die nächstfolgende Zuteilungsnummer (AN), die am Prüfzentrum verfügbar war, und wurden (in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1:1) an Tag 1 zu einer von 6 möglichen Behandlungen randomisiert: gleichzeitige Verabreichung von 50 mg Sitagliptin BID und Metformin 500 mg BID (Gruppe mit niedriger dosierter gleichzeitiger Verabreichung); gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 50 mg BID und Metformin 1000 mg BID (Gruppe mit höher dosierter gleichzeitiger Verabreichung); Metformin 500 mg BID (Gruppe mit niedriger dosierter Metformin-Monotherapie); Metformin 1000 mg BID (Gruppe mit höher dosierter Metformin-Monotherapie); Sitagliptin 100 mg BID (Gruppe mit Sitagliptin-Monotherapie); oder die Sequenz von Placebo (Phase A)/Metformin 1000 mg BID (Phase B) (Gruppe mit Placebo/Metformin).
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	a) Ja b) Ja c) Ja Diese Studie folgte dem MSD-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum, die Patienten und das Forschungspersonal von MSD waren während der Studienphase für die Behandlungszuordnung der Patienten veblindet. Das Forschungspersonal von MSD blieb bis zum Abschluss der Phase A der Studie, der internen Überprüfung der Phase-A-Daten auf Patientenebene und dem Einfrieren der Daten für die individuelle

	Verblindung vorgenommen?	Behandlungszuordnung der Patienten verblinded. Prüfärzte und Patienten sollten bis zum Abschluss aller Studienphasen (einschließlich Phase A, Phase B und der 50-wöchigen Verlängerungsstudie) für die Behandlungszuordnung verblindet bleiben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von Zuordnungsnummern zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die Placebotabletten genauso aussahen wie die entsprechenden aktiven Tabletten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Die Analysen aller Wirksamkeitsvariablen verwendeten die Population aller behandelten Patienten (all patients treated, APT) der Verlängerung wie im Prüfplan vorgegeben. Für einen gegebenen Endpunkt umfasste die APT-Population die Patienten, die in der Basisstudie keine glykämische Ersatztherapie eingeleitet hatten, während der Verlängerung mindestens eine Dosis der Studientherapie erhalten hatten, eine Baseline-Messung (oder eine Messung in Woche 54, wenn die Veränderung gegenüber dem Eintritt in die Verlängerung beurteilt wurde) und mindestens eine Messung von Interesse in der Verlängerung hatten. Die Patientendaten wurden unabhängig von der im Verlauf der Studie erhaltenen Behandlung gemäß der bei Randomisierung zugeteilten Behandlung analysiert. Messungen im Verhältnis zu Werten zur Baseline waren für die Beurteilung der in den Studienzielen angegebenen Langzeitwirkungen von Interesse. Als Baseline für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 4/Woche 0/Tag 1 (Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde die Messung bei Visite 3/Woche -2 als Baselinewert verwendet, sofern verfügbar; andernfalls wurde die Baseline als fehlend betrachtet, und diese Patientendaten wurden nicht in die Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline für diesen Endpunkt einbezogen. Eine Population von vollständigen Absolventen wurde als sekundäre Analysepopulation für einige Wirksamkeitsvariablen verwendet. Bei diesem Ansatz wurden alle Patienten, die eine Baselinemessung und eine Messung im Bereich der Tage aufwiesen, die Woche 104 zugeschrieben wurden, in die Analyse einbezogen. Für Analysen, die eine Population von vollständigen Absolventen verwendeten, wurden keine fehlenden Daten imputiert. Tabelle 4-209 zeigt eine Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte. Eine Analyse der Kovarianz (ANCOVA) wurde verwendet, um Unterschiede gegenüber der Baseline für die sechs Behandlungsgruppen in der Verlängerungsstudie zu analysieren. Das ANCOVA-Modell enthielt Begriffe für Behandlung, früheren antidiabetischer Therapiestatus und den Baselinewert als Kovariate. Es wurden keine formalen Tests durchgeführt (d. h. es wurden keine p-Werte geliefert), und nur Schätzungen und ihre 95-%-Konfidenzintervalle (KI) wurden für die Mittelwerte der kleinsten Quadrate (LS) und Unterschiede

zwischen den Gruppen in den LS-Mitteln berechnet.

Tabelle 4-209 (Anhang): Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte.

Listing of Efficacy Parameters and Study Populations Analyzed

Efficacy Parameters	Response Analyzed	Study Populations Analyzed
Primary Endpoint		
HbA_{1c}	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
Secondary Endpoints		
FPG	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
2-Hour Post-Meal Glucose	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
Other Endpoints		
Fasting Proinsulin	Change from Baseline	APT
Fasting Insulin	Change from Baseline	APT
Proinsulin/Insulin Ratio	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
C-peptide	Change from Baseline	APT
HOMA-β	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
HOMA-IR	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
QUICKI	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
2-Hour Post-Meal Insulin	Change from Baseline	APT
2-Hour Post-Meal C-peptide	Change from Baseline	APT
2-Hour Incremental† Post-Meal Glucose	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
Total AUC:		
Glucose	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
Insulin	Change from Baseline	APT
C-peptide	Change from Baseline	APT
Insulin/Glucose Ratio	Change from Baseline	APT
Incremental† AUC:		
Glucose	Change from Baseline	APT and Wk 104 Completers
Insulin	Change from Baseline	APT
C-peptide	Change from Baseline	APT
Indices from the 10-point MTT	Change from Baseline	APT
HbA_{1c} Goals (<6.5%, 7.0%, and <7.5%)	Met goal	APT and Wk 104 Completers
Body Weight	Change from Baseline	APT
Waist Circumference	Change from Baseline	APT
Lipid Panel Endpoints		
Triglycerides (TG)	% Change from Baseline	APT
LDL-C	% Change from Baseline	APT
HDL-C	% Change from Baseline	APT
Non HDL-C	% Change from Baseline	APT
TG/HDL-C ratio	% Change from Baseline	APT
Total Cholesterol	% Change from Baseline	APT

† Incremental = above the fasting level.
AUC=Area Under the Curve, derived from the 0, 60, and 120 minute MTT measurements.
APT=All Patients Treated.
HOMA-β=Homeostasis Model Assessment of β-cell function.
HOMA-IR=Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.
QUICKI=Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.

Data Source: [Not Applicable]

Die Haltbarkeit der Behandlungseffekte wurde bewertet, indem das Zeitprofildiagramm der Änderungen der LS-Mittel gegenüber der Baseline für HbA1c und FPG für jede Gruppe untersucht wurde. Ab Woche 24 und darüber hinaus wurden LS-Mittel aus dem ANCOVA-Modell bestimmt und über die Zeit aufgetragen. Der COD, hier definiert als die Steigung des Zeitprofils der mittleren Änderung des HbA1c gegenüber der Basislinie, wurde über kleinste Quadrate unter Verwendung der von den ANCOVA-Modellen erzeugten LS-Mittel abgeleitet. Die COD-Schätzung liefert eine quantitative Beurteilung für die Rate der Verschlechterung eines Behandlungseffekts nach Erreichen einer nahezu maximalen Wirksamkeit. Eine Behandlung mit größerem COD ist tendenziell geringer als eine Behandlung mit kleinerem COD. Der COD von Woche 24 bis Woche 104 und sein 95-%-KI wurden für die Gruppen bestimmt, die während der gesamten Studienphase Sitagliptin und Metformin gleichzeitig, Sitagliptin allein und Metformin allein erhielten.

Für die Gruppen, die während der gesamten Studienphase Sitagliptin und Metformin gleichzeitig, Sitagliptin allein und Metformin allein erhielten, wurden Zusammenfassungen des Anteils der Patienten geliefert, die die HbA1c-Ziele in Woche 104 erreichten (< 7,0 % als primär; < 6,5 % als sekundär). Darüber hinaus wurde der Anteil der Patienten, die diese Ziele in Woche 24, Woche 54 und Woche 104 erreichten, ebenfalls

		zusammengefasst. Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Schätzungen der Time-to-Rescue-Verteilung für jede Behandlungsgruppe durchgeführt. Für die Patienten, die am verlängerten MTT teilnahmen (d. h. 10-Punkte-MTT), wurden deskriptive Statistiken für die MTT-Daten und Indizes der Insulinsekretion, die unter Verwendung dieser Daten abgeleitet wurden, berechnet. **Sicherheitsanalysen** Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung aller Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse (klinisch und im Labor), Laborwerte, Vitalzeichen und EKG-Daten. Diese Sicherheitsanalysen verwendeten die APaT-Population, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studientherapie in der 50-wöchigen Verlängerungsstudie erhalten hatten (bezeichnet als APaT-Population der Verlängerung). Für Analysen auf der Grundlage von Labormessungen mussten die Patienten auch mindestens 1 Laboruntersuchung in der Verlängerungsstudie haben, um in diese APaT-Population der Verlängerung aufgenommen zu werden. Bei der Beurteilung der Veränderung gegenüber der Baseline oder der Veränderung gegenüber Woche 54 war auch eine Baseline-Messung bzw. eine Messung in Woche 54 erforderlich. Zusätzlich wurden Analysen für die gesamte 104-wöchige Behandlungsphase (einschließlich der 54-wöchigen Basisstudie und der 50-wöchigen Verlängerungsstudie) durchgeführt, um die Gesamtsicherheit während der Basis- und der Verlängerungsstudie weiter zu beurteilen. Die APaT-Population für die 104-Wochen-Analyse (bezeichnet als APaT-Population für die 104-Wochen-Analyse) umfasste alle randomisierten Patienten, die nach der Randomisierung mindestens eine Dosis der Studientherapie erhielten (und bei Analysen, die auf Labormessungen basierten, mindestens ein Laboruntersuchung nach der Baseline hatten), unabhängig davon, ob sie in die Verlängerungsstudie eintraten oder nicht. Bei der Beurteilung der Veränderung gegenüber der Baseline war auch eine Baseline-Messung erforderlich. <u>Die Analyse der Sicherheitsparameter folgte einem mehrstufigen Ansatz.</u> Stufe 1 Unerwünschte Ereignisse der Stufe 1 wurden als Hypoglykämie und die ausgewählten gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse Bauchschmerzen/-beschwerden, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen vordefiniert. Für diese unerwünschten klinischen Ereignisse der Stufe 1 werden zusammenfassende tabellarische Darstellungen der Inzidenzen für die 50-wöchige Verlängerungsstudie und die 104-wöchige Behandlungsphase (für alle randomisierten Patienten) geliefert. Zusätzlich werden für die 50-wöchige Verlängerungsstudie und die 104-wöchige Behandlungsphase 95-% -Konfidenzintervalle (KI) geliefert, um die Unterschiede in der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen zwischen der Gruppe mit Sitagliptin-Monotherapie oder den gepoolten Gruppen mit höher und niedriger dosierter Metformin-Monotherapie (die als gepoolte

		Gruppe mit Metformin-Monotherapie bezeichnet werden) und den gepoolten Gruppen mit höherer und niedrigerer Dosis gleichzeitiger Verabreichung (die als gepoolte Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung bezeichnet wird) zu beurteilen. Unterschiede zwischen den Gruppen mit 95-%-KIs, die die Gruppe mit Sitagliptin-Monotherapie mit den Gruppen mit Metformin-Monotherapie mit niedrigerer und höherer Dosis vergleichen, werden ebenfalls geliefert. Nicht Stufe 1 Für unerwünschte Erfahrungen, die nicht zu Stufe 1 gehörten, werden zusammenfassende tabellarische Darstellungen und 95-%-KIs bereitgestellt, um die Unterschiede der Inzidenzen unerwünschter Erfahrungen zwischen der Gruppe mit Sitagliptin-Monotherapie oder der gepoolten Gruppe mit Metformin-Monotherapie und der gepoolten Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung für unerwünschte Erfahrungen bei einer Inzidenz von ≥ 2 % in mindestens einer der drei untersuchten Gruppen zu beurteilen. Ansonsten werden nur zusammenfassende tabellarische Darstellungen geliefert. Ein ähnlicher Ansatz (Präsentation der zusammenfassenden tabellarischen Darstellungen und der 95-%-KIs für die APaT-Population der Verlängerung) wurde ebenfalls hinsichtlich der Inzidenzen von Laborwerten und EKG-Parametern durchgeführt, die die Kriterien vordefinierter Grenzwerte für Veränderung (PDLC) erfüllten. Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline für kontinuierliche Messungen Für die APaT-Population der Verlängerung werden mittlere Veränderungen im Zeitverlauf für kontinuierliche Labormessungen, Vitalzeichen und EKG-Parameter für die 50-wöchige Verlängerungsstudie (Woche 54 bis 104) und für die 104-wöchige Behandlungsphase (Baseline/Tag 1 bis Woche 104) dargestellt. Darüber hinaus werden für die APaT-Population für die 104-Wochen-Analyse mittlere Veränderungen im Zeitverlauf für kontinuierliche Labormessungen und Vitalzeichen für die 104-wöchige Behandlungsphase (Baseline/Tag 1 bis Woche 104) dargestellt. Die Sicherheitsanalysen wurden unter Verwendung von 2 Ansätzen durchgeführt: Der primäre Analyseansatz für die APaT-Population der Verlängerung und die APaT-Population für die 104-Wochen-Analyse umfasste alle sicherheitsbezogenen Datenpunkte für einen Patienten, die vor Einleitung einer Ersatztherapie auftraten. Der sekundäre Ansatz für diese Populationen umfasst alle sicherheitsbezogenen Datenpunkte eines Patienten, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Ersatztherapie.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Die folgenden Faktoren wurden für die Untersuchung im Prüfplan vorab spezifiziert. Zusammenfassende Statistiken nach Behandlungsgruppe für die Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline in Woche 104 wurden über die Niveaus dieser Subgruppenfaktoren hinweg berechnet. - Vorheriger antidiabetischer Therapiestatus bei Visite 1: nicht unter antidiabetischer Therapie oder unter antidiabetischer Therapie. - Baseline-HbA1c: > oder ≤ Median, und nach Kategorien: < 8 %, ≥

		8 % und < 9 %, und ≥ 9 %. - Geschlecht. - Alter: > oder ≤ medianes Alter; ≥ oder < 65 Jahre. - Rasse (Kategorien mit weniger als 20 Personen in einer Behandlungsgruppe wurden in der - Body-Mass-Index zur Baseline: > oder ≤ Median. - Dauer des Diabeteserkrankung: > oder ≤ mediane Dauer des Diabetes zur Baseline. - HOMA-IR zur Baseline: > oder ≤ Median. - HOMA-β zur Baseline: > oder ≤ Median. - Verhältnis Insulin-AUC zur Glukose-AUC (abgeleitet von 3-Punkte-MTT) zur Baseline: > oder ≤ Median. - Baseline-Prävalenz oder Fehlen des metabolischen Syndroms gemäß der Definition des Nationalen Cholesterol-Bildungsprogramms (NCEP).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	Sita 100 mg QD: d) 103 e) 103 f) 50 Met 500 mg BID: d) 107 e) 107 f) 64 Met 1000 mg BID: a) 121 b) 121 c) 87 Sita 50 mg BID + Met 500 mg BID: a) 134 b) 134 c) 96

		Sita 50 mg BID + Met 1000 mg BID: a) 122 b) 122 c) 105 Placebo/Met 1000 mg BID a) 98 b) 98 c) 42
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sita 100 mg QD:** Abgebrochen: N=38 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis N=2 2. Unerwünschtes Laborereignis N=0 3. Mangelnde Wirksamkeit N=26 4. Lost-to-Follow-up N=4 5. Rückzug der Einwilligung N=2 6. Prüfplanabweichung N=1 7. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien N=2 8. Patient ist umgezogen N=0 9. Sonstiges N=1 **Met 500 mg BID:** Abgebrochen: N=27 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis N=2 2. Unerwünschtes Laborereignis N=1 3. Mangelnde Wirksamkeit N=15 4. Lost-to-Follow-up N=0 5. Rückzug der Einwilligung N=5 6. Prüfplanabweichung N=1 7. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien N=2 8. Patient ist umgezogen N=0 9. Sonstiges N=1 **Met 1000 mg BID:** Abgebrochen: N=26 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis N=0 2. Unerwünschtes Laborereignis N=2 3. Mangelnde Wirksamkeit N=13 4. Lost-to-Follow-up N=1 5. Rückzug der Einwilligung N=2

		6. Prüfplanabweichung N=1 7. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien N=3 8. Patient ist umgezogen N=1 9. Sonstiges N=3 **Sita 50 mg BID + Met 500 mg BID:** Abgebrochen: N=36 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis N=0 2. Unerwünschtes Laborereignis N=0 3. Mangelnde Wirksamkeit N=16 4. Lost-to-Follow-up N=4 5. Rückzug der Einwilligung N=8 6. Prüfplanabweichung N=2 7. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien N=2 8. Patient ist umgezogen N=2 9. Sonstiges N=2 **Sita 50 mg BID + Met 1000 mg BID:** Abgebrochen: N=21 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis N=1 2. Unerwünschtes Laborereignis N=0 3. Mangelnde Wirksamkeit N=8 4. Lost-to-Follow-up N=3 5. Rückzug der Einwilligung N=3 6. Prüfplanabweichung N=0 7. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien N=3 8. Patient ist umgezogen N=0 9. Sonstiges N=3 **Placebo/Met 1000 mg:** Abgebrochen: N=20 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis N=1 2. Unerwünschtes Laborereignis N=0 3. Mangelnde Wirksamkeit N=8 4. Lost-to-Follow-up N=3 5. Rückzug der Einwilligung N=3 6. Prüfplanabweichung N=1 7. Prüfplanspezifische Abbruchkriterien N=3 8. Patient ist umgezogen N=0 9. Sonstiges N=1
14	Aufnahme /	

	Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPI): 01. Mai 2006 Datum des Studienendes (LPO): 06. Februar 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

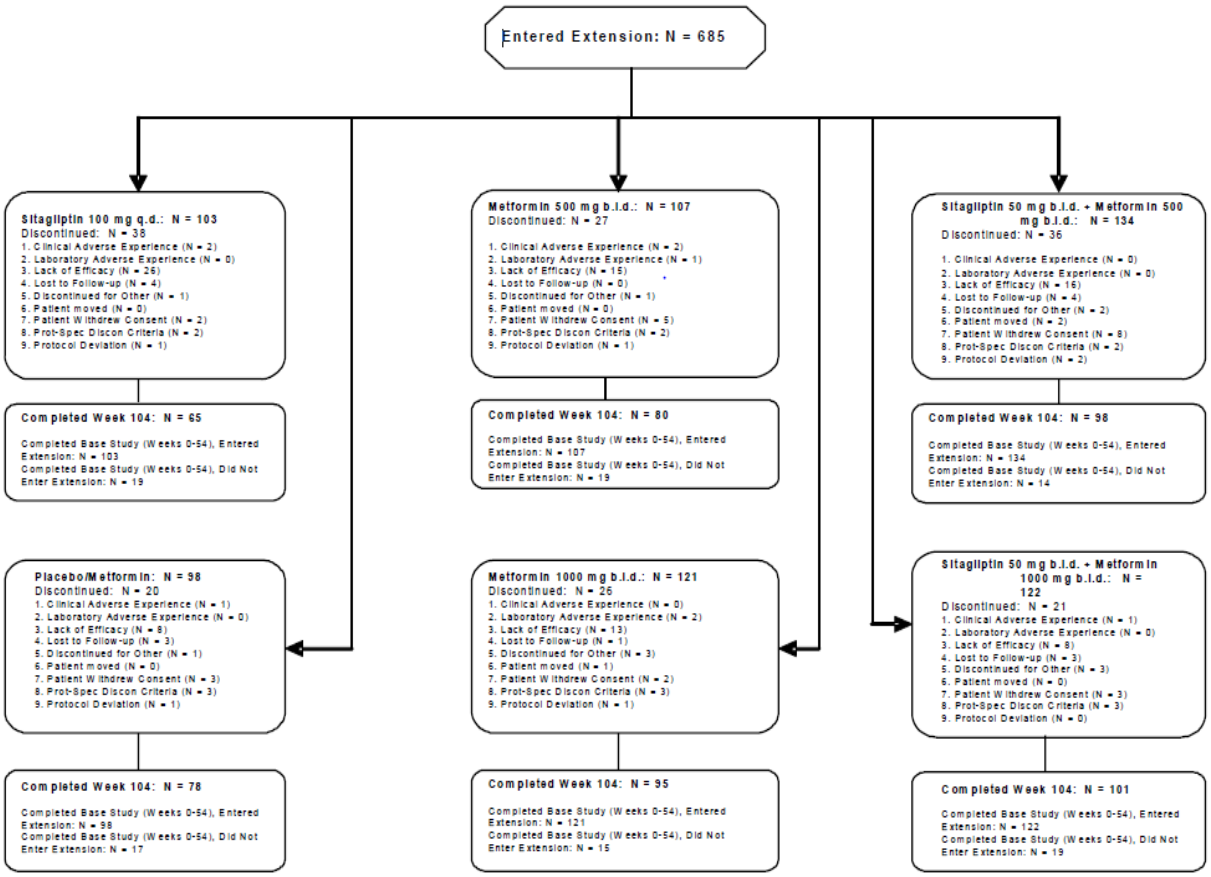


Abbildung 4-32: Flow-Chart zur Studie P036-10

Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P040

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sitagliptin als Monotherapie bei Patienten in China (ohne Hongkong), Indien und Korea mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker Primäre Studienhypothesen: • Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo bewirkt eine größere Reduktion des HbA1c zwischen Studienbeginn und Studienende nach 18 Wochen • Sitagliptin ist gut verträglich Sekundäre Studienhypothesen: • Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo bewirkt eine größere Reduktion des Nüchternblutzuckers (FPG) zwischen Studienbeginn und Studienende nach 18 Wochen • Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo bewirkt eine größere Reduktion des postprandialen Blutzuckers (2h-Wert) nach 18 Wochen Behandlung
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Multizentrische, randomisierte, parallele, doppel-blinde Studie mit einem placebo-und einem aktiv-kontrollierten Behandlungsarm Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg OD) oder Plazebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesign und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert: <u>Einschlusskriterien</u> Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und • unzureichend eingestelltem Blutzucker • Diagnose des Diabetes mellitus in den letzten 5 Jahren • Alter: ≥ 18 Jahre • HbA1c: ≥ 7,5% und ≤ 11% für Patienten ohne anti-hyperglykämische Therapie oder HbA1c ≥ 7,0% und ≤ 10% für Patienten mit antihyperglykämischer Therapie zum Screening • Nüchternblutzucker (FPG): ≥ 130mg/dl (≥ 7,22 mmol/l) und ≤ 280mg/dl (≤ 15,55 mmol/l)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien • Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus und Ketoazidose • Behandlung mit Insulin oder Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-Antagonisten (z.B. Pioglitazon oder Rosiglitazone) innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen vor dem Screening • Insulintherapie während den 12 Wochen vor Studie • Nüchternblutzucker < 130 ml/dl (7,22 mmol/l) oder > 280 ml/dl (15,55 mmol/l)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die folgenden Zentrallabore waren an dieser Studie beteiligt: Quintiles Laboratories Singapore (QLS) 1 Jalan Kilang #03-02 Dynasty Industrial Building Singapore 159402 Und Quintiles Laboratories China Peking Union Medical College Hospital Department of Clinical Laboratories Chines Academy of Medical Sciences 1 Shuaifuyuan Dongcheng District Beijing, China 100730 28 Studienzentren; 9 in China, 9 in Indien und 10 in Korea.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Design der Studie Das Design der Studie war multizentrisch, randomisiert, parallel, doppel-blind mit einem placebo-und einem aktiv-kontrollierten Behandlungsarm Die Patienten wurden in einen der beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 randomisert Plazebo Run-in-Phase Vor der Randomisierung erfolgte eine Ernährungs- und Bewegungstherapie von 3-6 Wochen Dauer und eine einfach verblindete Plazebo Run-in-Phase von 2 Wochen Dauer Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo Beginnend mit Randomisierung erhielten die Patienten entweder Sitagliptin (100 mg QD) oder Plazebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	Primäres Wirksamkeits-Zielkriterium • die Veränderung des HbA1cWertes bei Woche 18 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien • die Veränderung des Nüchternblutzuckers (FPG) und des postprandialen Blutzuckers (2h-Wert) bei Woche 18 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn • Veränderung des Nüchtern-Insulins und postprandialen Insulins (2h-Wert), des Pro-Insulins und C-Peptids, HOMA-ß, HOMA-IR und QUICKI bei Woche 18 im Vergleich zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	Ausgangswert bei Studienbeginn. Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung: • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämische Ereignisse • Körpergewicht • Vitalwerte und körperliche Untersuchungen • Laborwerte • Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 500 Patienten die im Verhältnis von 2:1 in die beiden Behandlungsarme mit Sitagliptin und Plazebo randomisiert wurden (ca. 333 Patienten im Sitagliptin-Behandlungsarm und 167 Patienten im Plazebo-Behandlungsarm) Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von < 10% der Patienten und einer Standardabweichung von 1,0% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden ca. 300 bzw. ca. 150 Patienten je Behandlungsarm resultiert daraus eine Power von 99% (98%) um eine Differenz des HbA1c von 0,5% (0,5%) zwischen Behandlung mit Sitagliptin und Plazebo mit einem α-Level von 0,05 zu detektieren. Auf der Basis der angenommenen ca. 300 bzw. ca. 150 Patienten je Behandlungsgruppe ergibt sich für die sekundären Zielkriterien Nüchternblutglucose im Serum (FPG) und postprandialen Blutzucker (2h-Wert) eine power von 90% um einen Unterschied von 12,7 mg/dl und 21,0 mg/dl zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den in-house Regeln von MSD. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokation-Nummern zu einzelnen Behandlungsgruppen. Patienten wurde zum Visit 5/Tag 1 die jeweils nächste verfügbare allocation Nummer zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine Stratifikation der Patienten vorgenommen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde erreicht durch eine zufällige und verdeckte Zordnung der allocation Nummern zu einzelnen Behandlungsgruppen und identisch aussehender

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Studienmedikation. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung der Medikation gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Jedem Patient wurde bei Randomisierung eine Allokationsnummer zugeordnet, die Auswahl der Studienmedikation erfolgte zufällig.
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 Patienten, Prüfärzte und sonstiges Personal am Prüfzentrum waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet. Der Sponsor blieb verblindet bis nach Verschluss der Datenbank für die Datenanalyse und Erstellung des klinischen Studienreports Die Prüfzentren erhielten kodierte identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkenntlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse der primären und sekundären Zielkriteriums erfolgte für die FAS (full analysis set) Population Für die Analyse wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet. Die Studienmedikation, anti-hyperglykämische Vorbehandlung, der Ausgangswert und die Nationalität der Patienten wurden als Kovariablen im ANCOVA Modell berücksichtigt. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für einzelne Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels Vergleich der LS-mean Unterschiede zwischen Studienbeginn und Studienende analysiert. Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden für die "all patients as treated" Patientenpopulation bestimmt welche alle Patienten berücksichtigte, die mindestens eine Dosierung der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen	Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c) für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und adjustierte Analysen	demographische Faktoren zum Studienbeginn • Geschlecht (männlich/weiblich) • Alter (> oder ≤ median; ≥ oder < 65 Jahre) • Nationalität (China, Korea, Indien) • BMI (> oder ≤ median) Wirksamkeits-Kriterien und Diabetes-Vorgeschichte • Antihyperglykämische Vorbehandlung (ja/nein) • HbA1c (> oder ≤ median; < 8% oder ≥ 8%; < 9% oder ≥ 9%) • HbA1c (> oder ≤ median; < 8% oder ≥ 8%; < 9% oder ≥ 9%) für Patienten mit oder ohne anti-hyperglykämische Vorbehandlung • HOMA-BC (> oder ≤ median) • HOMA-IR (> oder ≤ median) • Dauer Diabeteserkrankung (> oder ≤ median; < oder ≥ 2 Jahre) • Insulinogenic Index zum Studienbeginn (> oder ≤ median)
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
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	<u>Plazebo</u> 178 Patienten wurden randomisiert 178 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 169 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (100mg QD)</u> 352 Patienten wurden randomisiert 352 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 339 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Plazebo</u> 4 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 24 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 11 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen <u>Sitagliptin (100mg QD)</u> 6 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 20 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 5 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 15 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 27. April 2006 und dem 30. März 2007 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 18 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienvisits Die mittlere Behandlungsdauer im Plazeboarm betrug 107,7 Tage, für die Sitagliptin (100mg QD) betrug die mittlere Behandlungsdauer 117,2 Tage Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

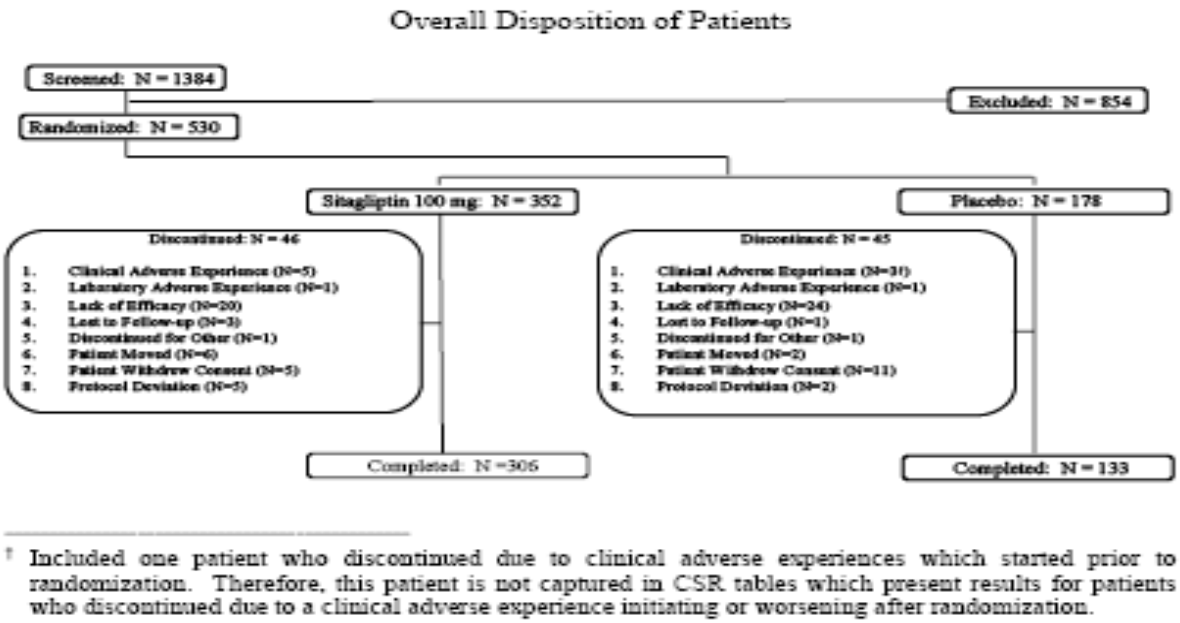


Abbildung 4-33: Flow-Chart zur Studie P040

Tabelle 4-211 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P047

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung des Effektes von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo in älteren Patienten mit Type 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle Primäre Studienziele: • die Veränderung des HbA1c bei Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen Sekundäre Studienziele: • die Sicherheit und Verträglichkeit, inklusive der Anzahl von Patienten mit hypoglykämischen und gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen bei Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen • die Anzahl der Patienten die ein Therapieziel von HbA1c <7% nach 24 Wochen Behandlung erreichen • die Veränderung des Nüchternblutzuckers (FPG) und postprandialer Glucose (2h-Wert) bei Gabe von Sitagliptin vs. Plazebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen • die Latenz der pharmakologischen Wirkung von Sitagliptin vs. Plazebo auf den Blutzuckerspiegel bei Gabe von Sitagliptin vs. Plazebo nach einem Studienzeitraum von einer Woche Primäre Studienhypothese • In älteren Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung führt die Gabe von Sitagliptin zu einer größeren Reduktion des HbA1c im Vergleich zu Plazebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen Sekundäre Studienhypothese • Sitagliptin ist gut verträglich
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Multizentrische, randomisierte, parallele, doppel-blinde Studie mit einem placebo-und einem aktiv-kontrollierten Behandlungsarm Ältere Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg q.d. oder 50mg q.d. in Abhängigkeit von der Creatinine Clearance) oder Plazebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesign und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschlusskriterien Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und • Männlich/weiblich • Alter ≥ 65 Jahre • HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% bei Studienbeginn Ausschlusskriterien • • Typ 1 Diabetes und Vorgeschichte einer Ketoacidose • BMI < 20kg/m^2 • Creatinine clearance < 35ml/min • Behandlung mit Exenatide innerhalb 8 Wochen vor Studienvisit V1, PPAR (Pioglitazon oder Rosiglitazon) während 8 Wochen vor Studienvisit V3 oder anderer anti-hyperglykämischer Therapie innerhalb 6 Wochen vor Studienvisit V3 • Nüchternblutzucker (FP) > 260mg/dl • Patienten mit einer akuten Lebererkrankung, kürzlicher Änderung des kardio-vaskulären Gesundheitsstatus
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Das folgende Zentrallabor war an dieser Studie beteiligt: Global Central Labs at PPD 2 Tesseneer Drive Highland Heights, KY 41076 USA 60 Studienzentren in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Design der Studie Das Design der Studie war multizentrisch, randomisiert, parallel, doppel-blind mit einem placebo-und einem aktiv-kontrollierten Behandlungsarm Die Patienten wurden in einen der beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 randomisert Plazebo Run-in-Phase Alle Patienten durchliefen vor Randomisierung eine wash out Phase und single-blind Plazebo run-in Phase von bis zu 10 Wochen Dauer, zwei Wochen entfielen auf die Plazebo run-in Phase Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo Patienten erhielten beginnend mit Randomisierung entweder Sitagliptin (100mg q.d. oder 50mg q.d. in Abhängigkeit von der Creatinine Clearance) oder Plazebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	Primäres Wirksamkeits-Zielkriterium • die Veränderung des HbA1c bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien • die Veränderung der Nüchternblutglucose im Serum (FPG), postprandiale Glucose (PMG), Insulin-Sekretion und Meal Tolerance Test bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn sowie die Glucosekonzentration am Tag 3 und Tag 7 • die Veränderung des Gesamt-Cholesterin, LDL-C, HDL-C, nicht HDL-C, TG und 1,5 anhydroglucitol Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung: • Unerwünschte Ereignisse • Hypoglykämische Ereignisse • Gastrintestinale unerwünschte Ereignisse • Körpergewicht • EKG • Vitalwerte und körperliche Untersuchungen • Laborwerte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt	Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 190 Patienten die im Verhältns von 1:1 in die beiden Behandlungsarme mit Sitagliptin und Plazebo randomisiert wurden (ca. 95 Patienten im Sitagliptin Behandlungsarm und 95 Patienten im Plazebo-Behandlungsarm) Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von <10% der Patienten ohne Post-Randomisierungs Messwert und einer Standardabweichung von 1,0% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden ca. 86 Patienten je Behandlungsgruppe, resultiert daraus eine statistische Power von 90% um eine HbA1c-Differenz von 0,5% zwischen Behandlung mit Sitagliptin und Plazebo mit einem α-Level von 0,05 zu detektieren. Unter diesen Annahmen begründet ein Unterschied von 0,3% zugunsten von Sitagliptin den Nachweis statistischer Signifikanz
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den Regeln für die Durchführung von klinische Studien von MSD. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokations-Nummers zu einzelnen Patientennummern, jedem Patient konnte nur eine Allokation-Nummer zugeordnet werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten wurde zum Visit 4/Tag1 der randomisierten Studienphase die jeweils nächste verfügbare Allokations-Nummer zugewiesen, die Randomisierung erfolgte entweder in die Plazebo- oder in die Sitagliptin-Behandlungsgruppe im Verhältnis 1:1.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde mit einer Block-Größe von 4 durchgeführt, basieredn auf einem computer-generierten Allokations-Schema Es wurde keine präspezifizierte Stratifizierung der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung in die beiden Behandlungsgruppen
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	Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde erreicht durch eine zufällige und verdeckte Zordnung der allocation Nummern zu einzelnen Behandlungsgruppen und identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokation-Nummer zugewiesen werden, die Allokation-Sequenz war computer-generiert Die Geheimhaltung der Medikation war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen
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 Patienten, Prüfärzte und sonstiges Personal am Prüfzentrum waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet und blieben verblindet bis nach Beendigung der Studie durch den letzten Patienten. Der Sponsor blieb verblindet bis nach Versiegelung der Datenbank für die Datenanalyse und Erstellung des klinischen Studienreports Die Prüfzentren erhielten kodierte identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkenntlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse aller Wirksamkeitsvariaben erfolgte für die FAS (full analysis set) Population. Ergänzend erfolgte eine Analyse der PP Population. Patienten wurden analysiert entsprechend der zugeordneten Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bei Randomisierung ohne Berücksichtigung der Behandlung welche die Patienten während der randomisierten Behandlungsphase tatsächlich erhielten. Für die Analyse berücksichtigt wurden Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten, für die Messwerte zum Studienbeginn (Visit 4/Tag 1) und mindenstens ein Messwert während der randomisierten Studienphase vorlag.. Für die Analyse kontinuierlicher Messwerte der primären und sekundären Endpunkte wurde eine Kovarianz Analyse (ANCOVA) eingesetzt. Diee Analyse der Daten erfolgte für die Veränderung des Zielkriteriums zwischen Studienbeginn und Woche 24 der randomisierten Behandlungsphase. Fehlende Daten wurden mittels des LOCF Verfahrens ergänzt. Subgruppenanalysen wurde durchgeführt wie bschrieben. Die Raten unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Behandlungsarmen wurden mit dem Fisher Exact Test analysiert, Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Wilson Score Methode bestimmt. Für die Analyse der Veränderung des Körpergewichts zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt wie zuvor beschrieben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c) für • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<75 Jahre, ≥ 75 Jahre; ≤ median, > median) • Ethnizität • BMI (≤, > median) • Anti-hyperglykämische Vorbehandlung (ja/nein) • Dauer Diabeteserkrankung (≤, > median) • Kreatinin Clearance (< 50 ml(min, ≥ 50 ml/min) • HbA1c (≤, > median; <, ≥ 80%; <, ≥ 90%)
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
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	<u>Plazebo</u> 104 Patienten wurden randomisiert 91 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der FAS Population berücksichtigt 91 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (100mg q.i.d oder 50mg q.i.d)</u> 102 Patienten wurden randomisiert 101 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der FAS Population berücksichtigt 101 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Plazebo 3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 18 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 21 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen Sitagliptin (100mg q.i.d oder 50mg q.i.d.) 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 11 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 12 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 4 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 30. März 2006 und dem 11. März 2008 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 24 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienvisits Die mittlere Behandlungsdauer im Plazeboarm betrug 122,5 Tage, für die Sitagliptin (100mg q.i.d oder 50mg q.i.d) betrug die mittlere Behandlungsdauer 143 Tage Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

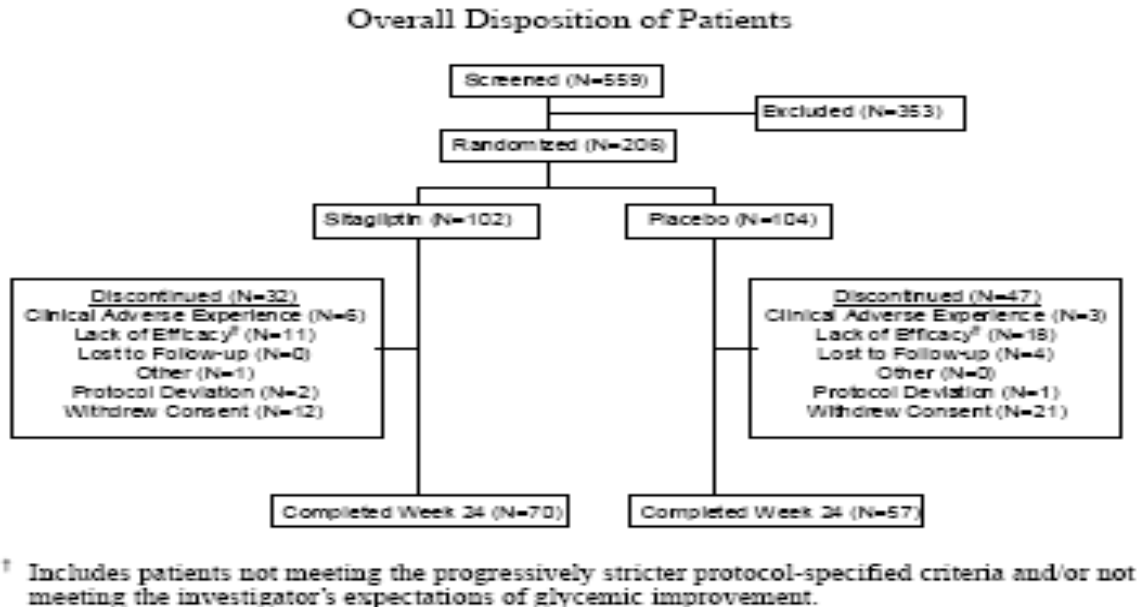


Abbildung 4-34: Flow-Chart zur Studie P047

Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P049

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen**: Bei Patienten mit Typ–2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: <u>Primär:</u> (1) Beurteilung der HbA1c-senkenden Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Metformin nach 24 Behandlungswochen. (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin über 24 Behandlungswochen. <u>Sekundär:</u> (1) Beurteilung der gastrointestinalen (GI) Verträglichkeit (basierend auf der Inzidenz ausgewählter vordefinierter unerwünschter GI-Ereignisse) von Sitagliptin im Vergleich zu Metformin über 24 Behandlungswochen. **Hypothesen:** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: <u>Primär:</u> (1) Die mittlere Veränderung des HbA1c bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, ist der von Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, nicht unterlegen. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) der Behandlungswirkung (Sitagliptin minus Sitagliptin allein) < 0,4 % ist; (2) Sitagliptin wird gut vertragen. <u>Sekundär:</u> (1) Die Häufigkeit gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse (d. h. Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen oder -beschwerden und Erbrechen) ist mit Sitagliptin niedriger als mit Metformin.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Gesamtdesign und Plan der Studie: Beschreibung** Dies war eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. Patienten mit nicht ausreichend kontrolliertem T2DM (d. h. HbA1c $\geq$ 6,5 % und $\leq$ 9,0 %) mit Diät und Bewegung allein (d. h. seit mindestens 4 Monaten vor Visite 1/Screening keine Behandlung mit einem Antidiabetikum) waren für die Randomisierung geeignet, wenn sie alle Aufnahmekriterien erfüllten. Die Studie hatte eine Dauer von ungefähr 27 Wochen (7 Visiten). Dazu gehörte eine 1-wöchige Screeningphase (Visite 1 bis 2), eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase (Visite 2 bis 3) und eine 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (Visite 3 bis 7). Nach der Screening-Visite/Visite 1 gingen die geeigneten Patienten zu Visite 2/Woche –2 über,

		erhielten eine Diät- und Bewegungsberatung und traten in eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-In-Phase ein. Bei Visite 3/Tag 1 wurden geeignete Patienten zu einer Behandlung mit Sitagliptin 100 mg QD oder Metformin (im Verhältnis 1 : 1) randomisiert. Metformin 500 mg (oder passendes Placebo) wurde in einer Dosis von 1 Tablette täglich (500 mg QD für Patienten in der Metformin-Behandlungsgruppe) eingeleitet und auf 2 Tabletten zweimal täglich (1000 mg zweimal BID für Patienten in der Metformin-Behandlungsgruppe) über einen Zeitraum von maximal 5 Wochen aufdosiert. Die Abdosierung von Metformin wurde in Fällen von Unverträglichkeit auf die erlaubte Mindestdosis von 1000 mg/Tag gestattet. Von allen Patienten wurde erwartet, dass sie das empfohlene Diät- und Bewegungsschema für die Dauer der Studie einhielten, dies war bei den Studienvisiten zu überwachen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Die Patienten mussten alle Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllen. Alle Labormessungen mussten nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. ***Zusammenfassung des Prüfplans:*** **<u>Visite 1 (Screening-Visite)</u>** a. Der Patient hat Typ-2-Diabetes mellitus und die Blutzuckerkontrolle hat nicht auf Diät und Bewegung angesprochen. b. Der Patient hat einen HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. Hinweis: Wenn der Prüfarzt feststellt, dass der HbA1c-Wert nicht den aktuellen Status des Patienten widerspiegelt, kann nach Ermessen des Prüfarztes bei Visite 2 eine einzelne Wiederholungsmessung durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungswert das Einschlusskriterium eines HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 % erfüllt, kann der Patient mit der Studie fortfahren. c. Der Patient ist bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt. d. Der Patient hat seit mindestens 4 Monaten (16 Wochen) keine antidiabetische Therapie erhalten. **<u>Visite 3 (Randomisierungs-Visite)</u>** e. Der Patient zeigt während des Run-in der Placebo-Behandlung eine behandlungstreue von ≥ 85 % (gemessen anhand der Tablettenzählung).

Ausschlusskriterien:

Patienten, die ein Ausschlusskriterium erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden.

Zusammenfassung des Prüfplans:

Visite 1 (Screening-Visite)

Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien

a. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose.

Andere Kriterien

b. Der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mit C-Peptid ≤ 0,8 ng/ml (0,26 nmol/l).

Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 1 gemessen werden.

Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten

c. Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-213 unten.

Tabelle 4-213 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Laboratory Exclusion Criteria

Parameter†	Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
Creatinine	Male	≥1.4 mg/dL (123.8 µmol/L)
	Female	≥1.3 mg/dL (114.9 µmol/L)
Estimated Creatinine Clearance‡ (Cockroft-Gault formula)		<60 mL/min
ALT		>2 times ULN
AST		>2 times ULN
CPK		>2 times ULN
TSH§		Outside Normal Range
TG		>600 mg/dL (6.8 mmol/L)
Hemoglobin		Below Normal Range

† If screening labs are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.
‡ Patients whose serum creatinine does *not* meet the exclusion criteria, but whose estimated creatinine clearance is <60 mL/min but ≥50 mL/min, may have a measured creatinine clearance (i.e., based upon a 24-hour urine collection). After consultation with and approval by the Merck Clinical Monitor, these patients may be eligible if their *measured* creatinine clearance is ≥60 mL/min.
§ Patients with abnormal TSH may be re-screened after they have been on a stable thyroid replacement regimen for at least 5 weeks.

Data Source: [16.1.1.1]

Bei Visite 3 (Randomisierungs-Visite)

d. Der Patient hat einen Fingerstich-Nüchternwert am Prüfzentrum von < 120 mg/dl (6,66 mmol/l) oder > 250 mg/dl (13,88 mmol/l).

Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 3 bis 5 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Glukosemessung durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngsten Blutzuckermesswerte (SBGM-Werte) des Patienten widerspiegelt. Die aktuelle Visite sollte in eine ungeplante Visite geändert und der Patient für

<table>
<tr><td></td><td></td><td>Visite 3/Tag 1 neu einbestellt werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 3/Tag 1 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>121 Prüfzentren erhielten die zustimmende Bewertung durch das IRB/die EK und erhielten die Prüf- und Vergleichsintervention: 22 Prüfzentren in den USA und Puerto Rico, 70 Prüfzentren in 17 Ländern Europas und 29 Prüfzentren in 7 Ländern im Rest der Welt.</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Doppelblinde Prüfintervention:
Sitagliptin (100 mg), Metformin (500 mg) und die passenden Placebos wurden als orale Tabletten verabreicht. Metformin wurde mit 1 Tablette (500 mg) pro Tag begonnen und wöchentlich um eine Tablette erhöht, bis die maximale Dosis von 4 Tabletten (2000 mg) pro Tag erreicht war. Bei Visite 3/Tag 1 (Randomisierung) wurden die Patienten angewiesen, 1 Tablette aus Flasche C (Sitagliptin oder passendes Placebo) pro Tag (vor dem Frühstück) einzunehmen und für den Rest der doppelblinden Behandlungsphase 1 Tablette aus Flasche C pro Tag zu einnehmen. Bei Visite 3/Tag 1 wurden die Patienten angewiesen, 1 Tablette pro Tag (mit dem Frühstück) aus Flasche D (Metformin oder passendes Placebo) einzunehmen und über einen maximalen Zeitraum von 5 Wochen auf bis zu 4 Tabletten pro Tag aufdosiert. Metformin wurde zweimal täglich (mit dem Frühstück und dem Abendessen) dosiert, so dass 2000 mg als zwei 500 mg-Tabletten am Morgen und zwei 500 mg-Tabletten am Abend verabreicht wurden.
Der empfohlene Ablaufplan für die Aufdosierung von Metformin/Metformin-Placebo (Flasche D) ist in Tabelle 4-214 dargestellt. Die Titration auf 2000 mg kann über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen bis zu einem maximalen Zeitraum von 5 Wochen erfolgt sein. Das Personal am Prüfzentrum sollte mit dem Patienten einen Telefonkontakt in einer Frequenz herstellen, die notwendig ist, um die Titration angemessen zu überwachen. Bei Visite 4/Woche 6 sollte das Personal am Prüfzentrum bestätigen, dass der Patient 2000 mg Metformin als 1000 mg BID oder eine maximal vertragene Dosis von ≥ 1000 mg/Tag einnahm.

Tabelle 4-214 (Anhang): Empfohlene Ablaufplan für die Aufdosierung von Metformin/Metformin-Placebo
Suggested Schedule for Metformin and Metformin Matching Placebo Up-Titration
<table>
<tr><th></th><th>Bottle D (Metformin 500 mg or Matching Placebo)</th><th>Total Daily Dose of Metformin or Matching Placebo</th></tr>
<tr><td>At Visit 3/Day 1</td><td>1 tablet in the morning</td><td>500 mg</td></tr>
<tr><td>At Week 2 (i.e., after 1 week on 1 tablet per day)</td><td>1 tablet in the morning
1 tablet in the evening</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>At Week 3 (i.e., after 2 weeks on 2 tablets per day)</td><td>2 tablets in the morning
1 tablet in the evening</td><td>1500 mg</td></tr>
<tr><td>At Week 4 (i.e., after 3 weeks on 3 tablets per day)</td><td>2 tablets in the morning
2 tablets in the evening</td><td>2000 mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		Aufdosierung/Abdosierung von Metformin/passendem Placebo Wenn eine GI-Unverträglichkeit auftrat, hatte der Prüfarzt die Möglichkeit, wie erforderlich die Aufdosierung zu verzögern oder die Flasche D-Medikation (Metformin oder Metformin-Placebo) abzudosieren. Der Prüfarzt wurde dazu angehalten, auf 2000 mg täglich aufzudosieren. Wenn die tägliche Dosis aufgrund einer GI-Unverträglichkeit herabgesetzt wurde, konnte danach die Medikation der Flasche D aufdosiert werden, um die im Prüfplan angegebene Dosis von 2000 mg täglich zu erreichen. Wenn der Patient nach 6 Wochen eine Dosis von mindestens 1000 mg Metformin pro Tag nicht vertragen hatte, sollte der Patient aus der Studie herausgenommen werden. Die Patienten wurden ermutigt, während der gesamten Dauer der Studie bei der höchsten vertragenen Dosis zu bleiben, die während der Titrations-Phase (berichtet bei Visite 4) identifiziert wurde. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten. Die Patienten wurden angewiesen, an den Tagen der Studienvisiten Begleitmedikation gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Hypothesen und Zielsetzungen der Studie** <u>Hypothesen:</u> Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: <u>Primär</u> 1. Die mittlere Veränderung des HbA1c bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, ist der von Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, nicht unterlegen. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) der Behandlungswirkung (Sitagliptin minus Sitagliptin allein) < 0,4 % ist. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. <u>Sekundär</u> 1. Die Häufigkeit gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse (d. h. Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen oder -beschwerden und Erbrechen) ist mit Sitagliptin niedriger als mit Metformin. <u>Zielsetzungen:</u> Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: <u>Primär</u> 1. Beurteilung der HbA1c-senkenden Wirkung von Sitagliptin im Vergleich zu Metformin nach 24 Behandlungswochen. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin über 24 Behandlungswochen.

		Sekundär 1. Beurteilung der gastrointestinalen Verträglichkeit (basierend auf der Inzidenz ausgewählter vordefinierter unerwünschter GI-Ereignisse) von Sitagliptin im Vergleich zu Metformin über 24 Behandlungswochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Änderungen der geplanten Analysen** Aufgrund der Einschränkungen des zur Unterstützung dieser Studie verwendeten Datenerfassungssystems werden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Beginn an Tag 1 in die Behandlungsphase der Transportdateien des Studiendaten-Tabulationsmodells (SDTM) einbezogen. Um Sicherheitsinformationen basierend auf Daten, die nach der Randomisierung (d. h. nach der ersten Dosis der doppelblinden Prüfintervention) gewonnen wurden, korrekt darzustellen, wurden unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1, für die festgelegt wurde, dass sie vor der ersten Dosis eines doppelblinden Studienmedikaments (d. h. während der Phase vor der Randomisierung) eingetreten waren, nicht in die Sicherheitsanalyse einbezogen (Abschnitt 12). Der Ausschluss unerwünschter Ereignisse von Tag 1 vor der Randomisierung aus der Sicherheitsanalyse wurde im SAP nicht vorgegeben und stellt somit eine Änderung der geplanten Analyse dar. Unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1, für die festgelegt wurde, dass sie vor der ersten Dosis eines doppelblinden Studienmedikaments eingetreten waren, sind in der Sicherheitsanalyse enthalten. Zudem sind unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1, für die nicht festgelegt werden konnte, ob das Ereignis vor oder nach der ersten Dosis eingetreten war, in der Sicherheitsanalyse enthalten. Tabelle 14-81 in Abschnitt 14.3 enthält eine Liste von Patienten nach Behandlungsgruppen, deren unerwünschte Ereignisse als vor der ersten Dosis eines doppelblinden Studienmedikaments aufgetreten bewertet und von der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen werden. Zusätzlich schloss der SAP des Prüfplans versehentlich die Kreatinkinase-Werte (CK) aus der Analyse von Patienten aus, die Kriterien für vordefinierte Grenzwerte der Veränderung (PDLC) erfüllen. Daher wurde CK in die Analyse von Patienten aufgenommen, die die in Tabelle 14-42 des CSR dargestellten PDLC-Kriterien erfüllten. Eine relative Risikoanalyse der Wahrscheinlichkeit, dass Patienten die HbA1c-Ziele (< 6,5 % als primär; < 7,0 % als sekundär) in Woche 24 erreichten, wurde sowohl in der PP- als auch in der FAS-Population durchgeführt. Die Punktschätzung des relativen Risikos zwischen zwei Behandlungsgruppen und die asymptotischen 95 %-Konfidenzgrenzen nach Wald werden angegeben. Diese Analyse wird erstellt, weil die Odds Ratio den Nutzen der Behandlung überschätzen kann und zu einer möglichen Fehlinterpretation der relativen Raten zwischen den Behandlungsgruppen führt, wenn Patienten das Ziel in hoher Frequenz erreichen. Daten des Prüfzentrums 0431-049-0125 wurden als unzuverlässig erachtet, daher wurden neue Analysen (Wirksamkeit und Sicherheit) unter Ausschluss aller Patientendaten dieses Prüfzentrums durchgeführt. Alle anderen statistischen Analysen wurden wie in P049 und im SAP angegeben durchgeführt.

7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 1000 Patienten wird die Randomisierung von ungefähr 500 Patienten in jeden der 2 Behandlungsarme ergeben. Um eine Ausfall- und/oder Prüfplanverletzungsrate von ungefähr 20 % zu ermöglichen, werden ungefähr 400 Patienten aus jeder Behandlungsgruppe in die primäre Per-Prüfplan(PP)-Analyse einbezogen. Die Stichprobengröße von 400 pro Gruppe ergibt eine statistische Power von über 97 %, um eine Nichtunterlegenheit für eine Grenze von = 0,4 % zu erklären, unter der Annahme, dass der wahre mittlere Unterschied des HbA1c zwischen Sitagliptin und Metformin weniger als 0,1 % beträgt. Diese Berechnung basierte auf einer Schätzung der Standardabweichung (SD) von 1,1 % für die HbA1c-Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 24. Bei Verwendung von Patienten, die beim Studienscreening kein Antidiabetikum einnahmen und einen Baseline-HbA1c zwischen 6,5 und 9 % aus der MK-0431-Studie PN021 aufwiesen, beträgt die Obergrenze eines 95 %-Konfidenzintervalls der SD der HbA1c-Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 24 1,1 %. Tabelle 4-215 enthält die Berechnung der statistischen Power für den primären Endpunkt HbA1c unter der Annahme unterschiedlicher wahrer mittlerer Unterschiede zwischen Sitagliptin und Metformin. Tabelle 4-215 (Anhang): Berechnung der statistischen Power Power Calculations to Show Non-Inferiority in HbA1c With Non-Inferiority Margin δ=0.4% Endpoint: HbA_{1C} (Using SD=1.1%†) — Patients Enrolled per Group: 500 — Patients Evaluable per Group: 400‡ — True Mean Difference: 0% / 0.1% / 0.2% — Power: >99% / 97% / 73% — Half-width of 95% CI: 0.15 † Based on MK-0431 PN021 Week 24 analysis. ‡ Assuming 20% of patients drop out and/or become protocol violators. Tabelle 4-216 liefert die nachweisbaren Unterschiede für den Vergleich der GI-Inzidenz. Tabelle 4-216 (Anhang): Nachweisbare Unterschiede für den Vergleich der GI-Inzidenz. Power Calculations for Between-Group Comparison of GI Incidence Patients Evaluable per Group: 500 — Incidence of GI Events in Sitagliptin: 3%† / 1%‡ — Detectable Difference With 90% Power for α=0.05 (α=0.025): 4.9% (5.4%) / 3.6% (4.0%) † Based on incidence of diarrhea from MK-0431 PN036 Week 24 analysis. ‡ Based on incidence of nausea from MK-0431 PN036 Week 24 analysis.

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Zuteilungsplan war computergeneriert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es gab keine Stratifizierung für diese Studie.
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	Sobald ein Patient alle Kriterien für die Aufnahme erfüllte, wurde er randomisiert und erhielt eine Zuteilungsnummer (AN). Die Patienten wurden zu einer von zwei Behandlungsgruppen (im Verhältnis 1 : 1) randomisiert: Sitagliptin 100 mg QD oder Metformin (beginnend mit einer Dosis von 500 mg pro Tag und aufdosiert auf 2000 mg pro Tag; verabreicht als geteilte Dosen). Die Zuteilung einer Zuordnungsnummer erfolgte nur bei Visite 3/Tag 1. Jeder Patienten erhielt nur eine Zuteilungsnummer. Der Zuteilungsplan war computergeneriert.
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?	Der Zuteilungsplan war computergeneriert.
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	a) Ja b) Ja c) Ja Diese Studie folgte dem MSD-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das MSD-Forschungspersonal waren während der Studienphase für die Zuordnung der Patientenbehandlung verblindet. Das Forschungspersonal von MSD blieb bis zum Abschluss von Woche 24 der Studie für alle Patienten und dem

<table>
<tr><td></td><td>oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</td><td>Schließen der Datenbank für die individuelle Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Prüfärzte und Patienten blieben für die Behandlungszuordnung verblindet, bis alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten.
Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von AN zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussahen.</td></tr>
<tr><td>11b</td><td>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</td><td>Sitagliptin (100 mg), Metformin (500 mg) und die passenden Placebos wurden als orale Tabletten verabreicht. Metformin wurde mit 1 Tablette (500 mg) pro Tag begonnen und wöchentlich um eine Tablette erhöht, bis die maximale Dosis von 4 Tabletten (2000 mg) pro Tag erreicht war. Bei Visite 3/Tag 1 (Randomisierung) wurden die Patienten angewiesen, 1 Tablette aus Flasche C (Sitagliptin oder passendes Placebo) pro Tag (vor dem Frühstück) einzunehmen und für den Rest der doppelblinden Behandlungsphase 1 Tablette aus Flasche C pro Tag zu einnehmen. Bei Visite 3/Tag 1 wurden die Patienten angewiesen, 1 Tablette pro Tag (mit dem Frühstück) aus Flasche D (Metformin oder passendes Placebo) einzunehmen und über einen maximalen Zeitraum von 5 Wochen auf bis zu 4 Tabletten pro Tag aufdosiert. Metformin wurde zweimal täglich (mit dem Frühstück und dem Abendessen) dosiert, so dass 2000 mg als zwei 500-mg-Tabletten am Morgen und zwei 500-mg-Tabletten am Abend verabreicht wurden. Der empfohlene Ablaufplan für die Aufdosierung von Metformin/Metformin-Placebo (Flasche D) ist in Tabelle 4-217 dargestellt. Die Titration auf 2000 mg kann über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen bis zu einem maximalen Zeitraum von 5 Wochen erfolgt sein. Das Personal am Prüfzentrum sollte mit dem Patienten einen Telefonkontakt in einer Frequenz herstellen, die notwendig ist, um die Titration angemessen zu überwachen. Bei Visite 4/Woche 6 sollte das Personal am Prüfzentrum bestätigen, dass der Patient 2000 mg Metformin als 1000 mg BID oder eine maximal vertragene Dosis von ≥ 1000 mg/Tag einnahm.
Tabelle 4-217 (Anhang): Empfohlener Ablaufplan für die Aufdosierung von Metformin/Metformin-Placebo
Suggested Schedule for Metformin and Metformin Matching Placebo Up-Titration
<table>
<tr><th></th><th>Bottle D (Metformin 500 mg or Matching Placebo)</th><th>Total Daily Dose of Metformin or Matching Placebo</th></tr>
<tr><td>At Visit 3/Day 1</td><td>1 tablet in the morning</td><td>500 mg</td></tr>
<tr><td>At Week 2 (i.e., after 1 week on 1 tablet per day)</td><td>1 tablet in the morning
1 tablet in the evening</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>At Week 3 (i.e., after 2 weeks on 2 tablets per day)</td><td>2 tablets in the morning
1 tablet in the evening</td><td>1500 mg</td></tr>
<tr><td>At Week 4 (i.e., after 3 weeks on 3 tablets per day)</td><td>2 tablets in the morning
2 tablets in the evening</td><td>2000 mg</td></tr>
</table>
Data Source: [16.1.1.1]</td></tr>
<tr><td>12</td><td>Statistische Methoden</td><td></td></tr>
<tr><td>12a</td><td>Statistische Methoden zur Bewertung der</td><td>Wirksamkeitsanalysen</td></tr>
</table>

	primären und sekundären Zielkriterien	Die Primäranalyse verwendete die Per-Prüfplan(PP)-Population, da die internationale regulatorische Beratung tendenziell der PP-Population für die Primärpopulation von Nichtunterlegenheits-Studien den Vorzug gab. Für die Analyse der Veränderung oder der prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 24 erforderte die PP-Population, dass ein Patient eine Baseline-Messung und eine Messung nach Woche 24 hatte und keine wesentlichen Prüfplanverletzungen aufwies. Prüfplanverletzungen waren keine genauen Duplikate der Ausschluss- und Einschlusskriterien im Prüfplan; vielmehr waren die Verletzungskriterien Abweichungen, die auf der Grundlage einer klinischen Bewertung Wirksamkeitsmessungen beeinflussen oder verfälschen konnten. Prüfplanverletzer wurden vor der Entblindung der Daten identifiziert und unter Anwendung der im statistischen Analyseplan (SAP) beschriebenen Kriterien aus der PP-Population ausgeschlossen. Als Baseline für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 3/Woche 0/Tag 1 (Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde der letzte Wert vor der Behandlung als Baseline verwendet. Die Metformin-Behandlungsgruppe wurde unabhängig von der tatsächlich eingenommenen Dosis als einzelne Gruppe analysiert. Für HbA1c und FPG in Woche 24 wurde die Population des vollständigen Analysesatzes (FAS) als sekundäre Analysepopulation verwendet. Die FAS-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studiendosis erhielten, eine Baseline-Messung und mindestens eine Messung nach der Baseline hatten. Bei diesem Ansatz wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe gezählt, zu der sie randomisiert wurden, unabhängig von der Behandlung, die sie im Verlauf der Studie erhalten hatten. Alle wesentlichen Unterschiede zwischen den Schlussfolgerungen basierend auf der PP-Population und der FAS-Population mussten untersucht werden. Um die primäre Hypothese zu überprüfen, wurde die mittlere HbA1c-Veränderung in der Sitagliptin-Gruppe gegenüber der Baseline in Woche 24 mit der von Metformin verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) der beiden Behandlungsgruppen, wie sie durch die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete Terme für die Behandlung und einen Baseline-HbA1c-Wert. Im Allgemeinen wurden andere kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte unter Verwendung des obigen ANCOVA-Ansatzes beurteilt, wobei die relevante Baseline-Wirksamkeit als Kovariate ersetzt wurde. Für HbA1c wurden die Annahmen der Normalität und der Homogenität der Varianz zwischen den Behandlungsgruppen für das ANCOVA-Modell über diagnostische Diagramme und statistische Tests (Wilks-Shapiro-Test für Normalität und Levenes Test für Varianzhomogenität unter Verwendung von Residuen aus dem ANCOVA-Modell) überprüft. Im Falle von extremen Ausreißern wurde ein robuster M-Schätzungsansatz für dasselbe ANCOVA-Modell verwendet, um den Einfluss solcher Ausreißer auf die Schlussfolgerungen aus der ANCOVA-Analyse zu klären. Für andere Abweichungen von der Normalitätsannahme wurde eine nicht-parametrische Methode verwendet. Für diesen Ansatz wurden die Effekte

innerhalb der Behandlung anhand von Medianen geschätzt, und die Effekte zwischen den Behandlungen wurden anhand der Hodges-Lehmann-Schätzung mit einem entsprechenden verteilungsfreien 95 %-Konfidenzintervall (KI) basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest geschätzt. Ein parametrisches ANCOVA-Modell unter der Annahme verschiedener Varianzen innerhalb der Gruppe wurde verwendet, um die Schlussfolgerungen der Standard-ANCOVA-Analysen für den unerwarteten Fall zu bestätigen, dass die Annahme gleicher Varianz stark verletzt wurde.

Die Hauptanalyse von Triglyzeriden verwendete den oben für den Endpunkt HbA1c beschriebenen nicht-parametrischen Ansatz aufgrund der typischen Verletzung der Normalitätsannahme für ANCOVA.

Eine Analyse des Anteils von Teilnehmern, deren HbA1c-Werte die Glykämieziele (< 6,5 % als primär; < 7,0 % als sekundär) in Woche 24 erreichten, wurde sowohl in der PP- als auch in der FAS-Population unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells zum Vergleich der Sitagliptin-Gruppe mit der Metformin-Gruppe durchgeführt. Das logistische Regressionsmodell enthielt Terme für Baseline-HbA1c und die Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-218 zeigt eine Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte, die im Zusammenhang mit Glykämie oder glykämischer Reaktion stehen.

Tabelle 4-218 (Anhang): Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte

Efficacy Parameters with Responses, Study Populations, and Time Points Analyzed

Efficacy Parameter	Response Analyzed	Study Populations Analyzed[†]
Endpoint Assessing Primary Hypothesis		
HbA_{1c}	Change from Baseline	PP and FAS
Other Endpoints		
FPG	Change from Baseline	PP and FAS
1,5-anhydroglucitol	Change from Baseline	PP
Proinsulin	Change from Baseline	PP
Proinsulin to insulin ratio	Change from Baseline	PP
HOMA-β, HOMA-IR	Change from Baseline	PP
HbA_{1c} Goal (<6.5%)	Met primary goal	PP and FAS
HbA_{1c} Goal (<7%)	Met secondary goal	PP and FAS
Lipid parameters • Triglycerides (TG) • LDL-C • HDL-C • NonHDL-C • TG/HDL-C ratio • Total cholesterol	% Change from Baseline	PP

[†] Analyses will be performed using the PP population for all efficacy parameters. Analyses will be performed at Week 24 for all endpoints. A Full Analysis Set will be used as a secondary analysis population for HbA_{1c} or FPG.
FAS=Full Analysis Set.
PP=Per Protocol.
HOMA-β=Homeostasis Model Assessment of β-cell function.
HOMA-IR=Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

Sicherheitsanalysen

Die Sicherheitsanalysen verwendeten die All-Patients-as-Treated (APaT)-Population. Die APaT-Population verwendete alle randomisierte Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblinden Studientherapie erhalten hatten.

		Die Metformin-Behandlungsgruppe wurde unabhängig von der tatsächlich eingenommenen Dosis als einzelne Gruppe analysiert. Für Beurteilungen auf der Grundlage von Labormessungen war mindestens ein Labortest nach der Baseline für die Aufnahme in die APaT-Population erforderlich. Bei der Beurteilung der Veränderung gegenüber der Baseline waren eine Baseline-Messung und eine Messung nach der Randomisierung zum Zeitpunkt von Interesse erforderlich. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung der Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht und Vitalzeichen. Für die Analyse der Sicherheitsparameter wurde ein mehrstufiger Ansatz verwendet. Inferentielle p-Werte wurden aus Analysen von unerwünschten klinischen Ereignisse der Stufe 1 (z .B. Hypoglykämie und ausgewählte unerwünschte GI-Ereignisse) gewonnen. Vergleiche der Anteile der Patienten wurden unter Verwendung von Fishers Exakt-Test durchgeführt. Konfidenzintervalle für die Unterschiede zwischen den Gruppen basierten auf der Wilson-Score-Methode. Für nicht in 1 befindliche unerwünschte Ereignisse und vordefinierte Grenzen der Veränderung (PDLC) von Laborvariablen wurden tabellarische Zusammenfassungen und 95 %-Konfidenzintervalle für Unterschiede zwischen den Gruppen für Ereignisse der Stufe 2 berechnet, wenn die Inzidenz in mindestens einer Behandlungsgruppe 1 % oder mehr war; ansonsten (d. h. Stufe 3) wurden nur tabellarische Zusammenfassungen erstellt. Für die Überwachung des Profils von kontinuierlichen Laborparametern, Körpergewicht und Vitalparametern wurden zusammenfassende Tabellen der deskriptiven Statistiken und Plots der mittleren Veränderungen gegenüber der Baseline über die Zeit erstellt. Als Baseline für die Sicherheitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 3/Woche 0 (Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde der letzte Wert vor der Behandlung verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Subgruppenanalysen für die primäre Wirksamkeitsvariable (d. h. Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline) in Woche 24 wurden durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungswirkungen über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent sind. Die folgenden Faktoren sind die wichtigsten untersuchten Subgruppenfaktoren. - Baseline-HbA1c: > oder ≤ Median, und nach Kategorien: (i) < 7 %, (ii) > 7 % und < 8 %, und (iii)≥ 8 % - Geschlecht - Ethnische Abstammung: Asiatisch, Schwarz, Weiß und Andere - Ethnische Zugehörigkeit: Hispanier oder Latino, Nicht-Hispanier oder Nicht-Latino - Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre - Body-Mass-Index zur Baseline > oder ≤ Median - Dauer des Diabetes: > oder ≤ mediane Dauer der Diabeteserkrankung zur Baseline

		- Region: Asien, Lateinamerika, Vereinigte Staaten, Europa Subgruppenanalysen wurden mit einer ANCOVA durchgeführt, die der für die Primäranalyse beschriebenen ähnelt. Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, die Subgruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-HbA1c. Wenn der Subgruppenfaktor der Baseline-HbA1c war, wurde der Baseline-HbA1c-Term ein einziges Mal in das ANCOVA-Modell aufgenommen. Innerhalb des Niveaus jeder Subgruppe wurden die LS-Mittel und 95 %-Konfidenzintervalle berechnet und für jede Behandlungsgruppe grafisch dargestellt. Zusammenfassende Statistiken (n, Mittelwert und 95 %-KI) wurden für jede der Subgruppen nach Behandlungsgruppe angegeben. **Subgruppenanalysen** Abbildung 11-3 und Abbildung 11-4 zeigen Behandlungsunterschiede (Sitagliptin minus Metformin) für HbA1c innerhalb jeder der vordefinierten Untergruppen in der PP-Population. Tabellarische Versionen dieser Ergebnisse finden Sie in Tabelle 14-13 und Tabelle 14-14. Die vertikale gestrichelte Linie in den Abbildungen zeigt den Gesamtbehandlungsunterschied von 0,14 %, wie in Tabelle 11-1 dargestellt. In Abbildung 11-3 und Abbildung 11-4 ist die erste Zahl in der Klammer die Anzahl der Patienten in der Sitagliptin-Gruppe; die zweite Zahl ist die Anzahl der Patienten in der Metformin-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren im Allgemeinen in allen Untergruppen konsistent, die nach Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, HbA1c-Grundlinie, Alter, BMI, Diabetesdauer und Region definiert waren. Schätzungen der Unterschiede zwischen den Gruppen in jeder vordefinierten Subgruppe konzentrierten sich auf den gesamten Unterschied zwischen Behandlungsgruppen mit überlappenden 95 %-Konfidenzintervallen. Ein Effekt des Baseline-HbA1c-Spiegels wurde innerhalb jeder Behandlungsgruppe beobachtet. Wenn der Baseline-HbA1c-Wert anstieg, nahm die LS-Reduktion gegenüber dem Ausgangswert für beide Behandlungsgruppen zu. Innerhalb jeder Behandlungsgruppe waren die 95 %-Konfidenzintervalle für die LS-Mittelwertänderung gegenüber der Baseline für die progressiv ansteigenden Kategorien der HbA1c-Baseline nicht überlappend. Dies galt sowohl für die dichotome Kategorisierung des Baseline-HbA1c (≤ Median vs. Median) als auch für die polytome Kategorisierung (< 7,0 %; ≥7,0 % bis < 8,0 %; ≥ 8,0 %). Die Schätzungen der Behandlungsunterschiede waren über die Baseline-HbA1c-Kategorien hinweg konsistent.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.

13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Sitagliptin: a) 528 b) 528 c) 512 Metformin: a) 522 b) 522 c) 498
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin:** Abgebrochen: n = 61 1. Unerwünschtes Ereignis n = 9 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 10 3. Lost-to-Follow-up n = 9 4. Prüfplanabweichung n = 14 5. Einwilligung zurückgezogen n = 16 6. Sonstiges n = 1 7. Arztentscheidung n = 1 8. Studie beendet n = 1 **Metformin:** Abgebrochen: n = 75 1. Unerwünschtes Ereignis n = 19 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 1 3. Lost-to-Follow-up n = 14 4. Prüfplanabweichung n = 15 5. Einwilligung zurückgezogen n = 23 6. Sonstiges n = 1 7. Arztentscheidung n = 2 8. Studie beendet n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPI): 04. April 2007 Datum des Studienendes (LPO): 25. Juli 2008

14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow Chart dar.

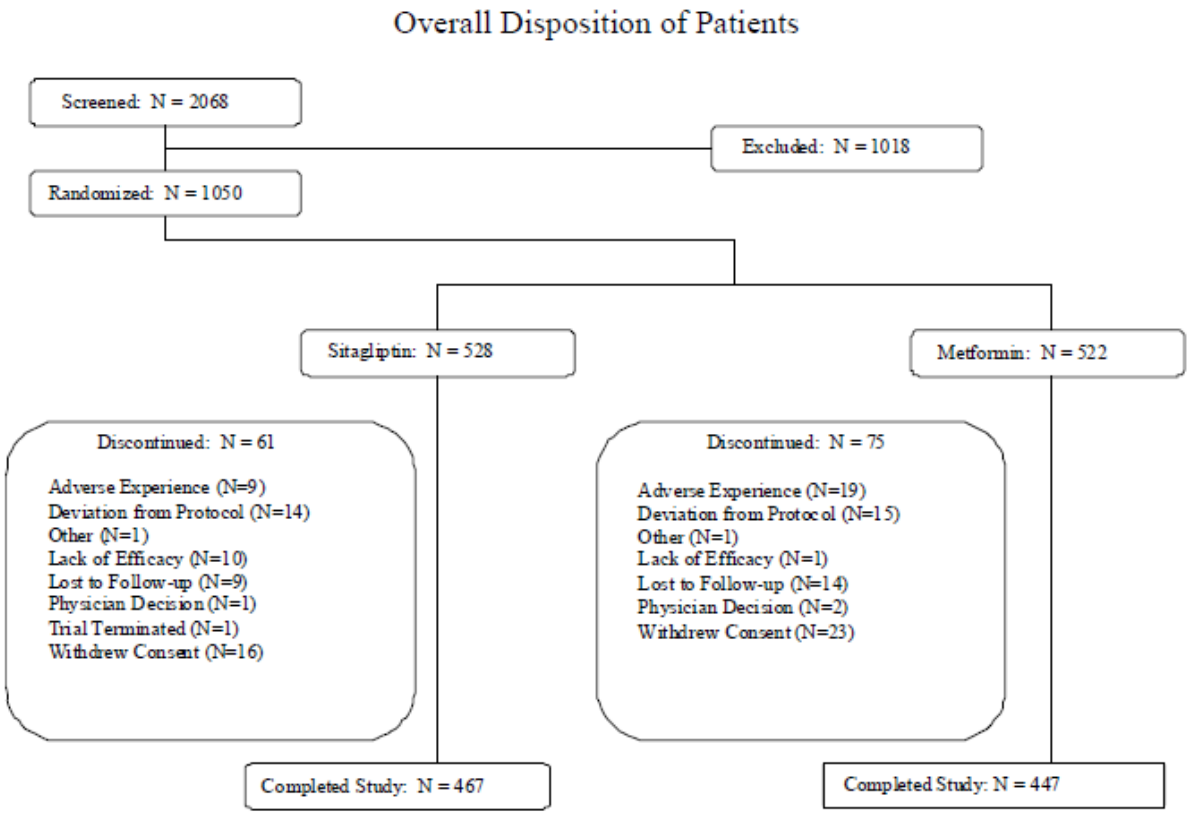


Abbildung 4-35: Flow-Chart zur Studie P049

Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P051

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**ZIELSETZUNGEN:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11 %) mit Insulin (allein oder in Kombination mit Metformin): **Primär:** (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C-Spiegel nach 24 Wochen; (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin. **Sekundär:** Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo nach 24 Wochen auf: (1) A1C-Spiegel in der Subpopulation von Patienten mit einem lang oder intermediär wirksamen Insulin (jedoch nicht mit vorgemischten Kombinationen aus intermediären und kurz oder schnell wirksamen Insulinen) allein oder in Kombination mit Metformin; (2) Glykämische Reaktion nach einer Mahlzeit (z. B. Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) und Glukoseauslenkung nach einer Standardmahlzeit); (3) Nüchtern-Plasmaglukose (FPG); (4) Den Anteil der Patienten, die ein A1C < 7,0 % erreichten; (5) Den Anteil der Patienten, die ein A1C < 6,5 % erreichten; (6) Glykämische Wirksamkeit (z. B. A1C, 2-Stunden-PMG, FPG) bei Patienten mit Insulin allein oder mit Insulin in Kombination mit Metformin; (7) Körpergewicht; (8) In der Untergruppe der Patienten, die einen Mahlzeit-Toleranztest mit vielen Proben erhalten, Parameter, die die Betazellfunktion der Bauchspeicheldrüse beschreiben (z. B. statische und dynamische Glukoseempfindlichkeit). **HYPOTHESEN:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11 %) mit Insulin (allein oder in Kombination mit Metformin): **Primär:** (1) Die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo führt zu einer größeren Reduktion des A1C nach 24 Wochen; (2) Sitagliptin wird gut vertragen. **Sekundär:** Die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo bewirkt nach 24 Wochen: (1) Eine größere Reduktion der A1C-Spiegel in der Subpopulation von Patienten mit einem lang oder intermediär wirksamen Insulin (jedoch nicht mit vorgemischten Kombinationen aus intermediären und kurz oder schnell wirksamen Insulinen) allein oder in Kombination mit

		Metformin; (2) eine größere Reduktion der Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG); (3) eine größere Reduktion der Nüchtern-Plasmaglukose (FPG); (4) einen größeren Anteil an Patienten, die ein A1C < 7,0 % erreichen; (5) einen größeren Anteil an Patienten, die ein A1C < 6,5 % erreichen; (6) In der Untergruppe der Patienten, die einen Mahlzeit-Toleranztest mit vielen Proben erhalten, eine stärkere Verbesserung von s, dem modellbasierten Parameter, der die statische Glukoseempfindlichkeit beschreibt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multinationale, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, 24-wöchige Parallelgruppenstudie. 641 Patienten mit T2DM, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (d. h. A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11 %) mit Insulin (≥ 15 E/Tag von intermediär oder lang wirksamem oder vorgemischtem Insulin [und nicht mit routinemäßig vor der Mahlzeit genommenem kurz- oder schnell wirksamem Insulin]) allein oder in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg pro Tag) hatten, wurden randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Die Patienten mussten alle unten zusammengefassten Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllt haben. Alle Labormessungen waren nach einem nächtlichen Fasten von ≥ 12 Stunden Dauer durchzuführen. **Bei Visite 1/Screening** a) Der Patient hat Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), was durch ein Ja zu einem der folgenden Kriterien angezeigt wird: 1) Bei dem Patienten wurde in einem Alter von über 40 Jahren Diabetes diagnostiziert *und* die Insulintherapie wurde *mindestens* 3 Jahre nach der Diagnose des Diabetes eingeleitet, ODER 2) Der Patient erfüllt *nicht* das obige Kriterium in a) (1) oben (d. h. Diagnose im Alter < 40 Jahre oder Insulin früher als 3 Jahre nach der Diagnose begonnen), hat aber ein Nüchtern-C-Peptid von > 0,7 ng/ml. Hinweis: Nur bei Patienten, die nicht das obige Kriterium a)(1)

		erfüllen, sollte der C-Peptid-Spiegel gemessen werden. 1) Der Patient nimmt ein intermediär wirksames Insulin (d. h. NPH oder Lente-Insulin), vorgemischtes Insulin (z. B. Novolog 70/30®, Novolin 70/30®, Humalog 75/25® oder Humulin 70/30®) oder lang wirksames Insulin (z. B. Glargin, Detemir oder Ultralente), allein oder in Kombination mit Metformin *und* erfüllt eines der folgenden Kriterien (durch ein Ja anzugeben): Der Patient erhält derzeit ein stabiles Insulinschema, mit einer Dosis von mindestens 15 E/Tag, seit ≥ 10 Wochen, ohne orales AHA, und hat bei der Screening-Visite/Visite 1 einen A1C von ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %, ODER 2) Der Patient erhält derzeit ein stabiles Insulinschema mit einer Dosis von mindestens 15 E/Tag in Kombination mit Metformin (bei einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag und ohne anderes orales Antidiabetikum) seit ≥ 10 Wochen und hat bei der Screening-Visite/Visite 1 einen A1C von ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %. Hinweis: Stabiles Insulinschema ist definiert als alle Tagesdosen innerhalb von 10 % der üblichen verabreichten Dosis (d. h., wenn die übliche Dosis 50 E/Tag beträgt, werden die Dosen von 45 bis 55 E/Tag als stabil angesehen). b) Der Patient ist bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 21 Jahre alt. **<u>Ausschlusskriterien</u>** Patienten, die jegliches der nachfolgend genannten Kriterien erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. **Bei Visite 1** <u>Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien</u> a. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose b. Der Patient wurde in den letzten 2 Monaten mit Sulfonylharnstoff, Meglitinid, Alpha-Glukosidasehemmer oder innerhalb der letzten 3 Monate mit Thiazolidindion (TZD) PPARγ behandelt. c. Der Patient wurde in den letzten 3 Monaten mit Exenatid behandelt. d. Der Patient wird derzeit täglich (eine oder mehrere Injektionen pro Tag) mit präprandialem kurz- oder schnellwirksamem Insulin (z. B. Aspart, Glusiline, Lispro, Normalinsulin oder Exubera®) behandelt. Patienten, die ein vorgemischtes Insulin, einschließlich eines kurzwirksamen Insulins, verwenden oder gelegentlich (≤ 3 Mal pro Woche) ein kurzwirksames Insulin verwenden, können teilnehmen. e. Patient hat eine Vorgeschichte von zwei oder mehr Episoden von Hypoglykämie, die zu einem Krampfanfall, Koma oder Bewusstlosigkeit führen, - oder - der Patient hatte in den letzten 8 Wochen wiederkehrende (≥ 3 Mal pro Woche) Episoden von Hypoglykämie. f. Der Patient hat eine FPG < 130 mg/dl (7,2 mmol/l).

		Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 7 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Plasmaglukosemessung durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten widerspiegelt. **Bei Visite 3** hh. Der Patient hat einen Fingerstich-Glukosewert von < 130 mg/dl (7,2 mmol/l). Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 7 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Glukosemessung durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte und/oder dem FPG-Wert bei Besuch 3 widerspiegelt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	100 Prüfzentren erhielten die zustimmende Bewertung durch ERC/IRB/EK und erhielten die Prüf- und Vergleichsintervention: 26 Prüfzentren in den USA, 40 Prüfzentren in Europa und 34 Prüfzentren im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Prüfintervention** Die Patienten wurden angewiesen, vor dem Frühstück eine Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten eine Tablette Sitagliptin 100 mg oder eine passende Placebo-Tablette. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung aussetzen. Die Patienten mussten angewiesen werden, an den Tagen der Studienvisiten Begleitmedikation gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. **Offene Prüfintervention** Die Patienten blieben während der Run-in-Phase bei einer stabilen Insulindosis (definiert als innerhalb von 10 % der üblichen verabreichten Dosis) allein oder in Kombination mit Metformin (in einer Dosis von mindestens 1500 mg/Tag) und sollten während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie bei dieser Dosis bleiben. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis der offenen Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung aussetzen. Die Patienten wurden angewiesen, die nicht zur Studie gehörende Begleitmedikation an den Tagen der Studienvisiten gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. **Notfallmedikation** Patienten, die während der doppelblinden Phase nicht die spezifischen glykämischen Ziele erreichten, leiteten eine Notfalltherapie durch Erhöhung der Insulindosis ein, wobei die Erhöhung auf der medizinischen Beurteilung des Prüfarztes beruhte.

		Patienten, die eine Notfalltherapie erhielten, setzten die Behandlung mit offenen (Insulin allein oder in Kombination mit Metformin) und doppelblinden Interventionen fort. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis der Notfallmedikation an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung aussetzen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Hypothesen** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11 %) mit Insulin (allein oder in Kombination mit Metformin): **Primär** 1. Die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo führt zu einer größeren Reduktion des A1C nach 24 Wochen. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. **Sekundär** Die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo bewirkt nach 24 Wochen: 1. Eine größere Reduktion der A1C-Spiegel in der Subpopulation von Patienten mit einem lang oder intermediär wirksamen Insulin (jedoch nicht mit vorgemischten Kombinationen aus intermediären und kurz oder schnell wirksamen Insulinen) allein oder in Kombination mit Metformin, 2. eine größere Reduktion der Glukose Stunden nach der Mahlzeit (PMG), 3. eine größere Reduktion der Nüchtern-Plasmaglukose (FPG), 4. einen größeren Anteil an Patienten, die ein A1C < 7,0 % erreichen, 5. einen größeren Anteil an Patienten, die ein A1C < 6,5 % erreichen, 6. In der Untergruppe der Patienten, die einen Mahlzeit-Toleranztest mit vielen Proben erhalten, eine stärkere Verbesserung von s, dem modellbasierten Parameter, der die statische Glukoseempfindlichkeit beschreibt. **Ziele** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11 %) mit Insulin (allein oder in Kombination mit Metformin): **Primär** 1. Beurteilung der Wirkung der Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C-Spiegel nach 24 Wochen. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin. **Sekundär**

		Beurteilung der Wirkung der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo nach 24 Wochen auf: 1. A1C-Spiegel in der Subpopulation von Patienten mit einem lang oder intermediär wirksamen Insulin (jedoch nicht mit vorgemischten Kombinationen aus intermediären und kurz oder schnell wirksamen Insulinen) allein oder in Kombination mit Metformin, 2. Glykämische Reaktion nach einer Mahlzeit (z. B. Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) und Glukoseauslenkung nach einer Standardmahlzeit), 3. Nüchtern-Plasmaglukose (FPG), 4. Den Anteil der Patienten, die ein A1C < 7,0 % erreichten, 5. Den Anteil der Patienten, die ein A1C < 6,5 % erreichten, 6. Glykämische Wirksamkeit (z. B. A1C, 2-Stunden-PMG, FPG) bei Patienten mit Insulin allein oder mit Insulin in Kombination mit Metformin, 7. Körpergewicht, In der Untergruppe der Patienten, die einen Mahlzeit-Toleranztest mit vielen Proben erhalten, Parameter, die die Betazellfunktion der Bauchspeicheldrüse beschreiben (z. B. statische und dynamische Glukoseempfindlichkeit).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die folgenden beiden Änderungen wurden vorgenommen: • Spezifische 0 % UE-Tabelle, arzneimittelbezogene 0 % UE-Tabelle und die Tabelle der Exposition mit Prüfintervention nach Dauer für das Stratum der Patienten mit Metformin wurden für die Janumet-Einreichung generiert. • Eine Ad-hoc-Analyse für FPG in der FAS-Population ohne Daten nach Beginn der Rettungstherapie oder einer anderen anhaltenden Erhöhung der Insulindosis um mehr als 10 % wurde durchgeführt. An den im SAP spezifizierten Analysen wurden keine weiteren Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ungefähr 600 Patienten werden im Verhältnis 1 : 1 in die Gruppe mit Sitagliptin 100 mg oder mit Placebo randomisiert. Wenn Patientenabbrüche ohne Erfassung einer Messung nach der Randomisierung ermöglicht werden, stehen etwa 270 Patienten pro Gruppe für die Analyse zur Verfügung. Die Primäranalyse wird die A1C-Senkung in Woche 24 sein. Bei Verwendung einer Standardabweichung von 1,1 % hat eine Stichprobengröße von 270 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von über 99 % auf einem Niveau von 0,05, um einen wahren Unterschied von 0,5 % in der mittleren Veränderung des A1C gegenüber der Baseline zwischen Sitagliptin und Placebo festzustellen. Diese Stichprobengröße garantiert eine ausreichende statistische Power, wenn die tatsächliche Differenz kleiner als 0,5 % ist (Tabelle 4-220). Die Berechnung der statistischen Power zur Erkennung einer Interaktion zwischen Behandlung

<table>
<tr><td></td><td></td><td>und vorgemischtem Insulin als Stratum wird ebenfalls erstellt. Diese Stichprobengröße ergibt auch eine ausreichende statistische Power für die sekundären Wirksamkeitshypothesen und für die Sicherheitsbeurteilung. Die Tabelle 4-220 enthält die Berechnung der statistischen Power für die sekundären Wirksamkeitshypothesen und für hypoglykämische Ereignisse in dieser Studie. Da die Hypothese von Φ_s für die Untergruppe der Patienten gilt, die einen Mahlzeit-Toleranztest mit häufigen Proben erhalten, wird erwartet, dass ca. 60 Patienten pro Arm Daten für die Analyse zur Verfügung stellen. Diese Standardabweichung von Φ_s, die bei der Berechnung der statistischen Power verwendet wird, basiert auf der Variabilität, die von den Patienten mit einem A1C-Baseline-Wert zwischen 7,5 % und 11 % in der MK-0431-Studie 023 geschätzt wird. Die anderen Standardabweichungen basieren auf der Variabilität, die von den Patienten mit einem A1C-Baseline-Wert zwischen 7,5 % und 11 % in der MK-0431-Studie 021 geschätzt wird.

Tabelle 4-220 (Anhang): Berechnung der statistischen Power

Power Calculations for Secondary Efficacy Hypotheses and for Hypoglycemic Events
<table>
<tr><th rowspan="2">Endpoint</th><th rowspan="2">N per Group</th><th colspan="2">Minimum Detectable Difference</th></tr>
<tr><th>At 80% Power</th><th>At 90% Power</th></tr>
<tr><td>A1C (using SD=1.1%)</td><td>202</td><td>0.31</td><td>0.36</td></tr>
<tr><td>2-hour PMG (Using SD=68.3 mg/dL)</td><td>270</td><td>16.5</td><td>19.1</td></tr>
<tr><td>FPG (using SD=39.4 mg/dL)</td><td>270</td><td>9.5</td><td>11.0</td></tr>
<tr><td>Proportion of patients with A1C <7.0% at Week 24 (assuming a responder rate of 8.0% in placebo group)</td><td>270</td><td>8.2%</td><td>9.7%</td></tr>
<tr><td>Proportion of patients with A1C <6.5% at Week 24 (assuming a responder rate of 4.0% in placebo group)</td><td>270</td><td>6.6%</td><td>7.9%</td></tr>
<tr><td>(Φs (percent change) (Using SD=0.65 in log scale)</td><td>60</td><td>40</td><td>47</td></tr>
<tr><td>Hypoglycemia (assuming a hypoglycemia rate of 35.0% in placebo group)</td><td>300</td><td>10.8%</td><td>12.3%</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo im Verhältnis 1 : 1. Die Zuordnungsnummern wurden von einem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) basierend auf computergenerierten Zuordnungsplänen zugeteilt.</td></tr>
<tr><td>8b</td><td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td><td>Die Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 über das IVRS-System dem entsprechenden Stratum zugeordnet. Die Prüfzentren riefen das IVRS an und lieferten Informationen über die Verwendung von Metformin, die Verwendung von vorgemischtem Insulin und die Teilnahme am 10-Punkte-</td></tr>
</table>

		MTT. Die Patienten wurden stratifiziert durch 1) die Verwendung von Metformin bei Visite 1 (d. h. Insulin allein oder Insulin und Metformin), 2) die Verwendung von vorgemischtem Insulin durch den Patienten bei Visite 1 (d. h. vorgemischtes Insulin oder kein vorgemischtes Insulin), und 3) ob der Patient am 10-Punkte-MTT mit häufigen Proben teilgenommen hat oder nicht.
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	Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo im Verhältnis 1 : 1. Die Zuordnungsnummern wurden von einem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) basierend auf computergenerierten Zuordnungsplänen zugeteilt. Die Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 über das IVRS-System dem entsprechenden Stratum zugeordnet. Die Prüfzentren riefen das IVRS an und lieferten Informationen über die Verwendung von Metformin, die Verwendung von vorgemischtem Insulin und die Teilnahme am 10-Punkte-MTT. Die Patienten wurden stratifiziert durch 1) die Verwendung von Metformin bei Visite 1 (d. h. Insulin allein oder Insulin und Metformin), 2) die Verwendung von vorgemischtem Insulin durch den Patienten bei Visite 1 (d. h. vorgemischtes Insulin oder kein vorgemischtes Insulin), und 3) ob der Patient am 10-Punkte-MTT mit häufigen Proben teilgenommen hat oder nicht. Diese Studie folgte dem Merck-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das Merck-Forschungspersonal waren während der Studienphase für die Zuordnung der Patientenbehandlung verblindet. Das Forschungspersonal von Merck blieb während seiner Prüfung bis zum Abschluss von Woche 24 der Studie, der internen Überprüfung der Woche-24-Daten auf Patientenebene und dem Einfrieren der Daten für die individuelle Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Prüfärzte und Patienten sollten für die Behandlungszuordnung verblindet bleiben, bis alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten. Die Verblindung wurde durch die zufällige, maskierte Zuteilung von AN zu den Patienten erreicht und durch die Sicherstellung, dass die in den beiden Behandlungsgruppen verabreichten Arzneimittel identisch aussehen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuordnungsnummern wurden von einem Interactive Voice Response System (IVRS) zugeteilt und basierten auf einem computergenerierten Zuordnungsplan.

11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Diese Studie folgte dem Merck-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das Merck-Forschungspersonal waren während der Studienphase für die Zuordnung der Patientenbehandlung verblindet. Das Forschungspersonal von Merck blieb während seiner Prüfung bis zum Abschluss von Woche 24 der Studie, der internen Überprüfung der Woche 24-Daten auf Patientenebene und dem Einfrieren der Daten für die individuelle Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Prüfärzte und Patienten sollten für die Behandlungszuordnung verblindet bleiben, bis alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten. Die Verblindung wurde durch die zufällige, maskierte Zuteilung von AN zu den Patienten erreicht und durch die Sicherstellung, dass die in den beiden Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussehen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten wurden angewiesen, vor dem Frühstück eine Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten eine Tablette Sitagliptin 100 mg oder eine passende Placebo-Tablette.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Wirksamkeitsanalysen</u>** Um die primäre Hypothese zu überprüfen, wurde die mittlere Abnahme des A1C in der Sitagliptin-Gruppe gegenüber der Baseline in Woche 24 mit der in der Placebo-Gruppe verglichen, und zwar unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) der Sitagliptin- und Placebo-Behandlungsgruppen, wie sie durch die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell enthielt Terme für die Behandlung, das Metforminstratum (d. h. Insulin allein oder Insulin und Metformin bei Visite 1), das Stratum vorgemischtes Insulin (d. h. vorgemischtes Insulin oder kein vorgemischtes Insulin bei Visite 1) und den A1C-Baselinewert als Kovariate. Der Behandlungseffekt über die Prüfzentren hinweg wurde für A1C in Woche 24 mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Alle kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitswert als Kovariate ersetzt wurde. Die aus dem MTT abgeleiteten Parameter Betazellfunktion und Insulinsensitivität wurden auf der logarithmischen Skala analysiert. Die Ergebnisse der prozentualen Veränderung wurden nach der Anti-Log-Back-Transformation dargestellt. Um die sekundäre Hypothese zu überprüfen, dass die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo eine größere Reduktion des A1C in der Subpopulation von Patienten bewirkt, die kein

		vorgemischtes Insulin nahmen, wurde ein ANCOVA-Modell mit Baseline-A1C-Wert als Kovariate und den Termen für die Behandlung, das Metformin-Stratum, das Stratum vorgemischtes Insulin, sowie dem Interaktionsterm der Behandlung nach dem Stratum vorgemischtes Insulin verwendet. Ein p-Wert für die Behandlung nach dem Stratum vorgemischte Insulin-Interaktion wurde angegeben. Ähnliche Analysen wurden durchgeführt für die Zielsetzung der Bewertung der glykämischen Wirksamkeit (z. B. A1C, 2-Stunden-PMG, FPG) bei Patienten mit Insulin allein oder mit Insulin in Kombination mit Metformin. Die sekundären Hypothesen wurden in einer konditionalen Weise getestet. Die Analyse der Triglyzeride, die in der Regel die Annahme der ANCOVA-Normalität verletzt, verwendete den nicht-parametrischen Ansatz. Eine unterstützende Analyse von Triglyzeriden wurde ebenfalls unter Verwendung der parametrischen ANCOVA-Methode durchgeführt. Die Analysen des Anteils der Personen, die die A1C-Ziele in Woche 24 erreichten (primäres Ziel: A1C < 7,0 %; sekundäres Ziel: A1C < 6,5 %), wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells zum Vergleich der Sitagliptin-Behandlung mit Placebo durchgeführt. Das logistische Regressionsmodell beinhaltete Terme für Baseline-A1C, das Metformin-Stratum, das Stratum vorgemischtes Insulin und die Behandlungsgruppe. Die 10-Punkte-Mahlzeit-Toleranz-Daten sowie Daten für Fasten und für 2 Stunden nach der Mahlzeit werden in Woche 24 unter Verwendung der obigen ANCOVA-Methode analysiert. Deskriptive Statistiken wurden für Glukose, C-Peptid, Insulin, Proinsulin und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin bei 0, 60 und 120 Minuten nach dem MMT erstellt und aufgetragen, um die Reaktionsprofile darzustellen. Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde durchgeführt. Der Anteil der in jeder Behandlungsgruppe mit Notfallmedikation behandelten Patienten wurde zusammengefasst. Plots der Kaplan-Meier-Schätzung der Time-to-Rescue-Verteilung wurden für jeden Behandlungsarm bereitgestellt, und der Log-Rank-Test, der die Time-to-Rescue-Verteilung der Gruppen mit Sitagliptin versus Placebo verglich, wurde durchgeführt. Ähnliche Analysen wurden durchgeführt, um die Zeit bis zur Einleitung der Rettungstherapie zu vergleichen oder eine Erhöhung der Insulindosis um mehr als 10 % zu erreichen, ohne die Kriterien für Rettungstherapie zu erfüllen. Der Anteil der Patientenabbrüche in jeder Behandlungsgruppe wurde zusammengefasst. **<u>Sicherheitsanalyse</u>** Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung aller Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich aller unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsmessungen, Körpergewicht und Vitalzeichen. Zusätzlich wurden Ergebnisse von lokalen Verfahren, die im Prüfplan nicht spezifiziert sind, gesammelt, wenn sie sich auf ein unerwünschtes Ereignis bezogen. Elektrokardiogramme (EKG) wurden vom Prüfarzt lokal durchgeführt und gelesen. Für die klinischen unerwünschten Ereignisse der Stufe 1 und das

		Körpergewicht lieferten Inferenztests statistische Signifikanzniveaus für Vergleiche zwischen Gruppen für die gesamte Population und für die Subpopulationen der Patienten mit Metformin. Hypoglykämie war das einzige UE der Stufe 1. Der Unterschied zwischen den Behandlungen für die Inzidenzraten von Hypoglykämie-Ereignissen wurde mit dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test mit der Interaktion zwischen Metformin-Sstratum und dem Stratum vorgemischtes Insulin (d. h. 4 Kategorien) als CMH-Stratifikationsfaktor getestet, und die 95 %-Konfidenzintervalle für die Unterschiede zwischen den Gruppen, gewichtet mit der Umkehrung der Summe der Inversen der Stichprobengrößen in jedem CMH-Stratum, wurden angegeben. Der Vergleich zwischen den Gruppen für die Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline wurde über das ANCOVA-Modell wie für die Wirksamkeitsparameter beschrieben analysiert. Für kontinuierliche Sicherheitsparameter außer dem Körpergewicht wurden zusammenfassende Statistiken für jede Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Für andere unerwünschte Ereignisse (nicht in Stufe 1) und vordefinierte Grenzen der Veränderung von Laborvariablen wurden zusammenfassende Tabellen und 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen angegeben (nach der Wilson-Methode), wenn mindestens die Inzidenz in mindestens einer Behandlungsgruppe 2 % oder mehr betrug, ansonsten wurden nur tabellarische Zusammenfassungen geliefert. Klinische unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1 (Randomisierungsvisite) wurden als nach Randomisierung aufgetreten bezeichnet, es sei denn, es wurde festgestellt, dass der Beginn des unerwünschten Ereignisses vor der ersten Dosis der doppelblinden Prüfintervention eingetreten war (in diesem Fall wurden solche klinischen unerwünschten Ereignisse als vor der Randomisierung aufgetreten bezeichnet). Unerwünschte Ereignisse von Tag 1 (Randomisierungsvisite), die auf Laborergebnissen von Proben basierten, die an Tag 1 gewonnen wurden, wurden als vor der Randomisierung aufgetreten bezeichnet, wenn diese unerwünschten Ereignisse auf Laborergebnissen von Proben basierten, die vor der ersten Dosis der doppelblinden Prüfintervention genommen wurden. Es wurde eine Auflistung der unerwünschten klinischen und Laborereignisse nach Behandlungsgruppen mit Beginn an Tag 1 erstellt, in der die unerwünschten Ereignisse angegeben wurden, die als vor der Randomisierung aufgetreten bezeichnet wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen</u>** Subgruppenanalysen für die primäre Wirksamkeitsvariable (d. h. Veränderung des A1C gegenüber der Baseline) wurden in Woche 24 durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungswirkungen über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent waren. Die folgenden Faktoren wurden untersucht: • Stratum einer vorherigen Diabetes-Pharmakotherapie: Stratum einer Behandlung mit Kombination aus verschiedenen Insulinen und Metformin-Stratum. • Baseline-A1C: > oder ≤ Median, und nach Kategorien: < 8%,

		≥ 8 % bis < 9 %, ≥ 9 bis < 10 %, und ≥ 10 % • Geschlecht • Ethnie • Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre • Body-Mass-Index zur Baseline > oder ≤ Median • Zeit seit Diagnosestellung des Diabetes: > oder ≤ mediane Baseline-Zeit seit Diagnosestellung des Diabetes • HOMA-IR zur Baseline: > oder ≤ Median. • HOMA-β zur Baseline: > oder ≤ Median • Verhältnis Proinsulin/Insulin zur Baseline: > oder ≤ Median Subgruppenanalysen zur Veränderung des A1C gegenüber der Basislinie wurden mit einer ANCOVA durchgeführt, die der für die Primäranalyse beschriebenen ähnelt. Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, das Metformin-Stratum, das Stratum für vorgemischtes Insulin, die Subgruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-A1C. Die Kovariate des Baseline-A1C wurde aus dem Modell ausgeschlossen, wenn der Subgruppenfaktor durch den Baseline-A1C definiert wurde. Ebenso wurden das Metformin-Stratum und das Stratum für vorgemischtes Insulin aus dem Modell ausgeschlossen, wenn der Subgruppenfaktor durch das Stratum der vorherigen Diabetes-Pharmakotherapie bei Visite 1 definiert wurde. Innerhalb des Niveaus jeder Subgruppe wurden die LS-Mittel und 95 %-Konfidenzintervalle berechnet und für jede Behandlungsgruppe grafisch dargestellt. Zusammenfassende Statistiken (n, Mittelwert und 95 %-KI) wurden für jede der Subgruppen nach Behandlungsgruppe angegeben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachfolgendes Flow-Chart.
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	a) 641 (Sitagliptin n = 322; Placebo n = 319) b) Sitagliptin n = 320, Placebo n = 318 c) Sitagliptin n = 305; Placebo n = 312

	berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin** 1. Unerwünschtes Ereignis n = 13 (dies schließt 2 Patienten ein, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses mit Beginn vor Einleitung der Prüfintervention herausgenommen wurden.) 2. Prüfplanabweichung n = 6 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 0 4. Lost-to-Follow-up n = 4 5. Andere im Prüfplan spezifizierte Kriterien n = 5 6. Arztentscheidung n = 2 7. Einwilligung zurückgezogen n = 11 **Placebo** 1. Unerwünschtes Ereignis n = 5 (dies schließt einen Patienten ein, der aufgrund eines unerwünschten Ereignisses mit Beginn vor Einleitung der Prüfintervention herausgenommen wurde.) 2. Prüfplanabweichung n = 8 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 1 4. Lost-to-Follow-up n = 4 5. Andere im Prüfplan spezifizierte Kriterien n = 2 6. Arztentscheidung n = 4 7. Einwilligung zurückgezogen n = 12
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPI): 29. Januar 2007 Datum des Studienendes (LPO): 13. Oktober 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

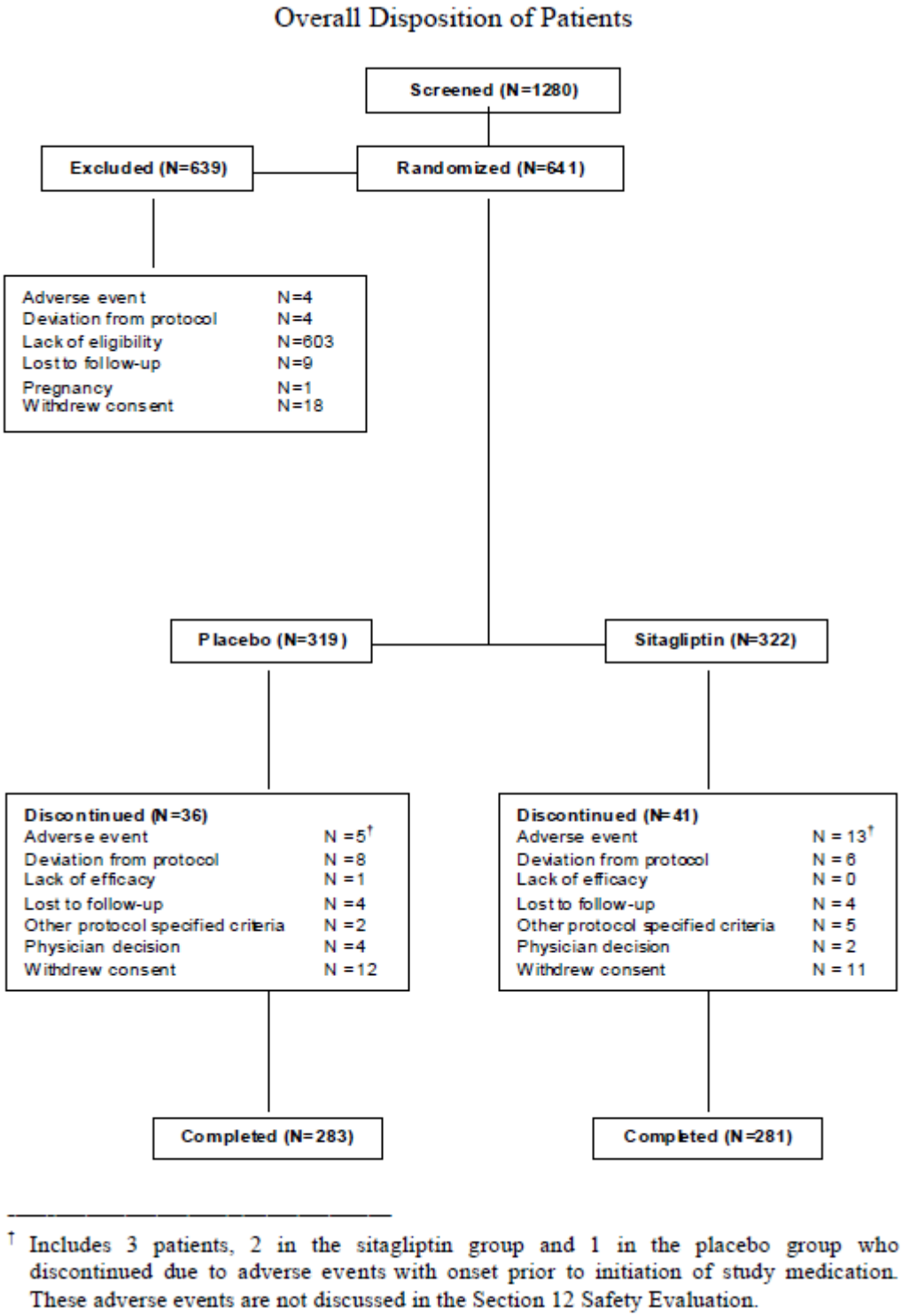


Abbildung 4-36: Flow-Chart zur Studie P051

Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P052

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Hypothese** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender glykämischer Kontrolle mit einem PPARγ-Agonisten (Rosiglitazon in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag) in Kombination mit Metformin (in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag): <u>Primär</u> 1. Nach 18 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin, verglichen mit Placebo, eine größere Reduktion des HbA1c. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. <u>Sekundär</u> Nach 18 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin, verglichen mit Placebo: 1. Eine größere Reduktion der Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) nach einer Standardmahlzeit. 2. Eine größere Reduktion der Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) gegenüber dem Baseline-Wert. **Ziele** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender glykämischer Kontrolle mit einem PPARγ-Agonisten (Rosiglitazon in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag) in Kombination mit Metformin (in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag: <u>Primär</u> 1. Beurteilung der Wirkung einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin, verglichen mit Placebo, auf HbA1c nach 18 Wochen. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin. <u>Sekundär</u> Beurteilung der Wirkung einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin, verglichen mit Placebo, nach 18 Wochen auf: 1. Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG), C-Peptid, Insulin und Proinsulin nach einer Standardmahlzeit. 2. Nüchtern-Plasmaglukose (FPG). 3. Der Anteil der Patienten, die die HbA1c-Ziele (< 7,0 % als primär, < 6,5 % als sekundär) erreichen. Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin über 54 Wochen auf: 4. HbA1c, 2-Stunden-PMG, C-Peptid, Insulin und Proinsulin nach einer Standardmahlzeit, sowie FPG. 5. Die Haltbarkeit der glykämischen Wirksamkeit, beurteilt mittels Veränderungsrate des HbA1c, nach 24 Wochen.

		6. Der Anteil der Patienten, die die HbA1c-Ziele (< 7,0 % als primär, < 6,5 % als sekundär) in Woche 18 erreichen und diese Ziele in Woche 54 aufrecht erhalten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 54-wöchige Parallelgruppenstudie mit der in Woche 18 beurteilten Primärhypothese. Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter der Kombinationsbehandlung mit einem PPARɣ-Agonisten und Metformin, einem PPARɣ-Agonisten und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Sulfonylharnstoff durften gescreent werden. Nach einer Run-in-Phase mit Diät und Bewegung variabler Dauer, in der alle Patienten auf die Behandlung mit einem PPARɣ-Agonisten (Rosiglitazon) und Metformin umgestellt wurden, konnten Patienten, die alle Eintrittskriterien erfüllten, randomisiert werden. 262 Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %) unter einem PPARɣ-Agonisten (Rosiglitazon in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag) in Kombination mit Metformin (in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag) wurden im Verhältnis 2:1 zu Sitagliptin 100 mg/Tag bzw. Placebo randomisiert. Bei Patienten, die während der Studie nicht die spezifischen Blutzuckerziele erreichten, sollte eine Notfalltherapie mit Glipizid eingeleitet werden (außer in Kanada und einem Prüfzentrum in Peru, wo jegliche verfügbare Sulfonylharnstoffe als Notfalltherapie verwendet wurden).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle unten zusammengefassten Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllt haben. Alle Labormessungen mussten nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. <u>Bei Visite 1</u> a. Patient hat T2DM b. Der Patient ist männlich oder weiblich und am Tag der Unterzeichnung der Einwilligung ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt. c. Der Patient erfüllt eines der folgenden Kriterien, was durch die Beantwortung einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: 1) Der Patient erhält derzeit stabile Dosen einer dualen AHA-Therapie: ein PPARγ-Agonist (Rosiglitazon in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag oder Pioglitazon in einer Dosis von ≥ 30 mg/Tag)

		für ≥ 12 Wochen in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag für ≥ 8 Wochen und hat einen HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % bei der Screening-Visite/Visite 1. ODER Der Patient ist in einer der folgenden zwei Kategorien und der Prüfarzt nimmt basierend auf der Überprüfung der aktuellen Diät des Patienten, der medizinischen Behandlung und dem HbA1c bei der Screening-Visite/Visite 1 an, dass der Patient das Einschlusskriterium von Visite 3 in Form eines HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % nach einer dosisstabilen Zeit unter Rosiglitazon in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag für ≥ 12 Wochen in Kombination mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag für ≥ 8 Wochen erfüllt. 2) Der Patient erhält derzeit eine duale AHA-Therapie: ein PPARγ-Agonist (Rosiglitazon oder Pioglitazon) in Kombination mit Metformin und hat einen HbA1c ≥ 8,0 % bei der Screening-Visite/Visite 1, erhält aber nicht die im Prüfplan spezifizierte Dosis für eine oder beide der im Prüfplan spezifizierten Medikationen. 3) Der Patient erhält derzeit eine duale AHA-Therapie: Metformin und einen Sulfonylharnstoff oder einen PPARγ-Agonisten und einen Sulfonylharnstoff und hat einen HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % bei der Screening-Visite/Visite 1. <u>Bei Visite 4</u> d. Der Patient hat einen HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %, gemessen bei oder innerhalb von 2 Wochen vor Visite 4 und erhält stabile Dosen Rosiglitazon in einer Dosis von ≥ 4 mg/Tag für ≥ 12 Wochen in Kombination mit Metformin bei einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag für ≥ 8 Wochen. Hinweis: Eine einmalige Wiederholungsmessung kann nach Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden, wenn der HbA1c bei Visite 4 nicht dieses Kriterium erfüllt. Wenn der Wiederholungswert das HbA1c-Einschlusskriterien erfüllt, kann der Patient mit der Studie fortfahren. **Ausschlusskriterien** Patienten, die jegliches der nachfolgend genannten Kriterien erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Siehe Prüfplan (Anhang [16.1.1]) für zusätzliche Kriterien. <u>Bei Visite 1</u> a. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose. b. Der Patient hat innerhalb der letzten 3 Monate Insulin benötigt. Hinweis: Patienten, die eine kurzzeitige Insulinbehandlung (z. B. einige Tage während eines Krankenhausaufenthaltes) erhalten haben

		und keine Insulinbehandlung mehr benötigen, können teilnehmen. c. Der Patient hat innerhalb der letzten 3 Monate BYETTA™ (Exenatid) genommen. d. Der Patient wurde zuvor mit Sitagliptin (MK-0431) behandelt. e. Der Patient hat eine Krankengeschichte von Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber der Anwendung von Metformin oder eines PPARγ-Agonisten (einschließlich Pioglitazon, Rosiglitazon oder Troglitazon) einschließlich eines erhöhten Leberfunktionstests, Gelbsucht, Hepatotoxizität, eines schweren Ödems oder kongestiver Herzinsuffizienz, oder der Patient weist irgendeine andere Kontraindikation für die Verwendung dieser Medikationen (Metformin oder ein PPARγ-Agonist [einschließlich Pioglitazon oder Rosiglitazon]) auf, wie in der Packungsbeilage des Landes angegeben, in dem der Patient teilnimmt. <u>Bei Visite 2</u> f. Der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ 1-Diabetes hat, bestätigt mit C-Peptid ≤ 0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ 1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 2 gemessen werden. g. Der Patient hat eine FPG konstant (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 280 mg/dl (15,55 mmol/l) und es wird nicht als wahrscheinlich angesehen, dass er die Blutzuckerkontrolle mit Ernährungs- und Trainingsberatung und/oder Änderungen in der antidiabetischen Therapie bei Visite 2 verbessern kann. <u>Bei Visite 3</u> h. Der Patient hat einen FPG-Wert konstant (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 280 mg/dL (15,55 mmol/l). i. Der Patient verträgt Metformin und/oder Pioglitazon nicht oder es kommt zu unerwünschten Ereignissen (d. h. gastrointestinale Symptome) und/oder der Patient verträgt Rosiglitazon nicht oder es treten hierdurch unerwünschte Ereignisse auf wie z. B. eine deutliche Gewichtszunahme (mehr als im Durchschnitt 1 kg pro Woche seit Visite 2) oder mehr als ein leichtes peripheres Ödem. <u>Bei Visite 4</u> j. Der Patient hat einen FPG-Wert konstant (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 280 mg/dL (15,55 mmol/l). Die FPG-Konzentration bei Visite 4 ist ≥ 15 % niedriger als die FPG-Konzentration bei Visite 3 (d. h. die FPG bei Visite 4 ist ≤ 0,85-fach FPG bei Visite 3). Hinweis: (1) wenn eine erneute FPG nach Visite 3 erhoben wurde, wird dieser spätere Wert dazu verwendet, dieses Kriterium zu beurteilen; (2) wenn die FPG bei Visite 4 dieses Kriterium erfüllt, der Prüfarzt aber glaubt, dass die FPG nicht mit den

		letzten SBGM-Messungen des Patienten konsistent ist, kann eine erneute FPG-Messung erfolgen und verwendet werden, um dieses Kriterium zu erfüllen. <u>Bei Visite 5 (Randomisierung)</u> k. Der Patient hat einen Fingerstich-Nüchternwert am Prüfzentrum von < 120 mg/dl (6,66 mmol/l) oder > 280 mg/dl (15,55 mmol/l). Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 7 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Glukosemessung durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte und/oder dem FPG-Wert bei Visite 4 widerspiegelt. l.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	41 Prüfzentren erhielten die ERC/IEK/IRB-Genehmigung und erhielten die Prüf- und Vergleichsintervention: 21 Prüfzentren in den USA, 6 Prüfzentren in Kanada, 5 Prüfzentren in Italien und 9 Prüfzentren in 3 Ländern im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Prüfintervention** Die Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Frühstück eine Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten eine Sitagliptin 100-mg-Tablette oder eine passende Placebo-Tablette. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten. Die Patienten mussten angewiesen werden, an den Tagen der Studienvisiten Begleitmedikation gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. **Offene Prüfintervention** Die Patienten mussten während der Run-in-Phase eine stabile Dosis Metformin (≥ 1500 mg/Tag) und Rosiglitazon (≥ 4 mg/Tag) erreichen und während der Studie bei dieser Dosis bleiben. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von offener Medikation an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten. **Notfallmedikation** Bei Patienten, die während doppelblinden Behandlungsphase keine spezifischen Glykämieziele erreichten, wurde eine Notfalltherapie mit Glipizid eingeleitet. Der Prüfarzt der Studie war für die Steuerung der Titration der Notfalltherapie verantwortlich. Prüfärzte in Kanada und Peru hatten die Wahl, jegliche Sulfonylharnstoffe zu verwenden, die mit Glipizid vergleichbar waren, weil dieses in diesem Land nicht zugelassen oder nicht mehr zugelassen war.

		Patienten, die eine Notfalltherapie erhielten, setzten die Behandlung mit offenen (Metformin und Rosiglitazon) und doppelblinden Medikationen fort. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis der Notfallmedikation an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung aussetzen. **Visiten mit Mahlzeittoleranztest (MTT)** Patienten, die sich einem MTT bei Visite 8/Woche 24 und bei Visite 14/Woche 54 unterzogen, mussten ihre doppelblinde Prüfintervention und offenen Medikationen als eine beaufsichtigte Dosis genau 30 Minuten vor der Aufnahme der Standardmahlzeit für den MTT einnehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Endpunkte:** - HbA1c **Sekundäre Endpunkte:** - Nüchtern-Plasmaglukose - Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit **Weitere Endpunkte:** - HbA1c-Ziele (< 6,5 % und < 7,0 %) - Nüchtern und 120 Minuten nach der Mahlzeit ▪ Glukose ▪ Insulin ▪ Proinsulin ▪ C-Peptid ▪ Verhältnis Proinsulin/Insulin - 120-Minuten-Auslenkung der Glukose nach der Mahlzeit - Gesamt-AUC und AUC der Auslenkung) ▪ Glukose ▪ Insulin ▪ Proinsulin ▪ C-Peptid ▪ Verhältnis Insulin/Glukose ▪ Verhältnis Proinsulin/Insulin - Insulinogener Index - HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI - Haltbarkeit ▪ HbA1c

		▪ FPG - Notfalltherapie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der SAP hat fälschlicherweise eine explorative Analyse wiederholter Messungen der 2-Stunden-PMG einschließlich der Daten aus den Wochen 6, 12 und 18 spezifiziert. PMG-Daten wurden jedoch in den Wochen 6 oder 12 nicht erhoben, so dass diese Analyse nicht durchgeführt wurde. Alle anderen Analysen wurden wie im SAP angegeben durchgeführt. Das Vorliegen einer extrem kleinen Anzahl von Patienten, die zuvor PPARγ in Kombination mit Sulfonylharnstoff eingenommen hatten, verursachte ein konvergierendes Problem für das logistische Regressionsmodell. Daher wurden die Patienten mit PPARγ und Metformin oder mit PPARγ und Sulfonylharnstoff in eine PPARγ-basierte Kombinationstherapie-Kategorie eingeteilt, d. h. PPARγ in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff. Um mit allen statistischen Analysemodellen, die den Term der früheren Diabetes-Pharmakotherapie beinhalteten, konsistent zu sein, wurden zwei Kategorien verwendet, d. h. PPARγ-basierte Kombinationstherapie und Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff. Nach Abschluss der CSR für den Zeitpunkt der Woche 18 für diese Studie wurde die mangelnde Übereinstimmung mit einigen/allen Anforderungen der Guten Klinischen Praxis an Prüfzentrum 0520039 in Peru festgestellt. Aus diesem Grund wurde die CSR in Woche 18 als ungenau angesehen und degradiert. Neue Analysen zum Zeitpunkt Woche 18 wurden unter Ausschluss aller Patientendaten von Prüfzentrum 0520039 durchgeführt; die Ergebnisse dieser Analysen fließen in den aktuellen CSR ein.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 300 Patienten wird die Randomisierung von 200 Patienten zu Sitagliptin und 100 Patienten zu Placebo ergeben. Diese Stichprobengröße wurde gewählt, um ausreichende klinische Sicherheit und Verträglichkeit bei dieser Kombination zu gewährleisten. Unter der Annahme, dass weniger als 10 % der Patienten ohne eine Messung nach der Randomisierung die Studie abbrechen, werden ungefähr 180 Patienten in der Sitagliptin-Gruppe und 90 Patienten in der Placeboruppe in die Analyse einbezogen. Die primäre Analyse wird die Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline-Werte sein. Bei Verwendung einer Standardabweichung von 1,0 % hat eine Stichprobengröße von 180 Patienten in der Sitagliptin-Gurppe und 90 Patienten in der Placebogruppe eine statistische Power von 97 %, um einen wahren Unterschied von 0,5 % in der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline-Werte zwischen Sitagliptin und Placebo festzustellen, für einen zweiseitigen Test mit $\alpha = 0,05$, mit einer halben Breite von 0,25 um das 95 %-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den Gruppen. Diese Standardabweichung von 1,0 % ist die aus der Phase-III-Studie mit Metformin als Zusatz (PN 020) geschätzte Variabilität.

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Analysen in Woche 18** Um die primäre Hypothese zu überprüfen, wurde die mittlere HbA1c-Veränderung durch die zusätzliche Sitagliptin-Behandlung gegenüber der Baseline-Werte in Woche 18 mit der von Placebo verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von der Sitagliptin- und Placebo-Behandlungsgruppen, wie sie durch die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete Terme für die Behandlung, die vorherige Diabetes-Pharmakotherapie (mit PPARγ in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff oder Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff) und den HbA1c-Baseline-Werten einer Kovariate. Obwohl die vorherige Diabetes-Pharmakotherapie nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet wurde, wurde sie in das ANCOVA-Modell aufgenommen, da sie potentiell ein starker Prädiktor für die Veränderung des HbA1c war. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode (Last-Observation-Carried-Forward) imputiert. Um den störenden Einfluss der Notfalltherapie auf die Wirksamkeitsvergleiche zu vermeiden, behandelten die Wirksamkeitsanalysen Daten nach Einleitung der Notfalltherapie als fehlend (und somit imputiert mittels LOCF). Kontinuierliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden mit der oben für HbA1c beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitswert als Kovariate ersetzt wurde. Ein robuster M-Schätzungsansatz für das gleiche ANCOVA-Modell wurde verwendet, um die primäre Analyse zu bestätigen, und robuste Ergebnisse sollten in Fällen, in denen größere Ausreißer beobachtet wurden, gemeldet werden. Die Analysen des Anteils der Personen, die die primären HbA1c-Ziele in Woche 18 erreichten (< 7,0 % als primär; < 6,5 % als sekundär), wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells zum Vergleich der Sitagliptin-Behandlung mit Placebo durchgeführt. Daten aus dem 3-Punkte-MTT wurden analysiert, um die Wirkung von Sitagliptin 100 mg auf die Insulinsensitivität zu untersuchen. Zusammenfassende Statistiken für die Veränderung gegenüber den Baseline-Werten in Woche 18 wurden für Endpunkte bereitgestellt, die über den 3-Punkte-MTT ermittelt wurden. Für Mahlzeittoleranz-Daten wurden zusätzlich zu den ANCOVA-Analysen der Veränderung gegenüber den Baseline-Werten deskriptive Statistiken für Glukose, C-Peptid, Insulin, Proinsulin und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin bei 0, 30 und 120 Minuten nach dem MMT erstellt und aufgetragen, um die Reaktionsprofile darzustellen. Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer und dem Log-Rank-Test analysiert. Der Anteil der in jeder Behandlungsgruppe

		mit Notfallmedikation behandelten Patienten wurde zusammengefasst. **Analysen in Woche 54** Die Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten und andere kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte in Woche 54 wurden mit Hilfe eines ANCOVA-Modells analysiert, das für die Baseline-Werte des jeweiligen Wirksamkeitsparameters und den vorherigen antidiabetischen Therapiestatus adjustiert wurde (Einnahme von PPARγ in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff oder Einnahme von Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff). Die mittleren Veränderungen gegenüber den Baseline-Werten in den Sitagliptin- und Placebo-Gruppen und die zweiseitigen 95 %-KI für die mittleren Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo für die Veränderung gegenüber den Baseline-Werten wurden geliefert; es wurden keine formalen Inferenztests durchgeführt. Als Maß für die Wirkungsstärke wurden jedoch weiterhin nominale p-Werte angegeben; eine Multiplizitätsanpassung wurde nicht implementiert. Der Anteil der Patienten, die die HbA1c-Ziele (< 7,0 % als primär; < 6,5 % als sekundär) sowohl in Woche 18 als auch in Woche 54 erreichten, sowie der Anteil der Patienten, die die Ziele in Woche 54 unabhängig von ihrem HbA1c-Spiegel in Woche 18 erreichten, wurden zusammengefasst. In Woche 54 wurden die Daten des 3-Punkte-MTT und der Anteil der in jeder Behandlungsgruppe mit Notfallmedikation behandelten Patienten zusammengefasst. Die Beständigkeit des Behandlungseffektes durch die Zugabe von Sitagliptin wurde bewertet, indem das Zeitprofildiagramm der mittleren Veränderung gegenüber den Baseline-Werten für HbA1c und FPG für jede Gruppe untersucht wurde. Dasselbe zuvor beschriebene ANCOVA wurde auf die Woche 24 und darüber hinaus angewandt, um die mittlere Veränderung gegenüber den Baseline-Werten für HbA1c und FPG abzuschätzen. Für jede dieser Wochen wurde eine ANCOVA durchgeführt, einschließlich der Terme für Behandlung, vorherigen antidiabetischen Therapiestatus und Baseline-Wert. Nur Patienten mit mindestens einem beobachteten Wert ab Woche 24 wurden in die Analyse der Haltbarkeit einbezogen. Der Beständigkeitskoeffizient (Coefficient of Durability, COD), hier definiert als die Steigung des Zeitprofils der mittleren Veränderung der Ergebnisvariable (HbA1c oder FPG) gegenüber der Baseline-Werte wurde unter Verwendung der von den ANCOVA-Modellen erzeugten LS-Mittel abgeleitet. Die COD-Schätzung bewirkt eine quantitative Beurteilung für die Rate der Verschlechterung einer Behandlung nach Erreichen einer maximalen Wirksamkeit. Eine Behandlung mit größerem COD ist tendenziell weniger „haltbar“ als eine Behandlung durch Bootstrapping der Patienten innerhalb der Behandlungsgruppen.

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten sollten bei Visite 5/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer erhalten und im Verhältnis 2 : 1 zu Sitagliptin oder Placebo randomisiert werden. Die Zuteilung einer Zuordnungsnummer sollte nur bei Visite 5/Tag 1 erfolgen. Jedem Patienten konnte nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden. Die Randomisierung wurde mit einer Blockgröße von 6 basierend auf einem computergenerierten Zuteilungsplan durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es gab keine Stratifizierung für diese Studie. Eine ungefähre Ausgeglichenheit der Behandlungsgruppen wurde an jedem Prüfzentrum durch die Zuordnung kompletter Blöcke von Zuteilungsnummern für jedes Prüfzentrum erreicht.
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	Geeignete Patienten sollten bei Visite 5/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer erhalten und im Verhältnis 2 : 1 zu Sitagliptin oder Placebo randomisiert werden. Die Zuteilung einer Zuordnungsnummer sollte nur bei Visite 5/Tag 1 erfolgen. Jedem Patienten konnte nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden. Die Randomisierung wurde mit einer Blockgröße von 6 basierend auf einem computergenerierten Zuteilungsplan durchgeführt.
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?	Jedem Patienten konnte nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden. Die Randomisierung wurde mit einer Blockgröße von 6 basierend auf einem computergenerierten Zuteilungsplan durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen	a) Ja b) Ja c) Ja Diese Studie folgte dem MSD-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das MSD-Forschungspersonal waren während der Studienphase für die Zuordnung

	beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	der Patientenbehandlung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**Doppelblinde Prüfintervention** Die Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Frühstück eine Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten eine Sitagliptin 100-mg-Tablette oder eine passende Placebo-Tablette. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung aussetzen. Die Patienten mussten angewiesen werden, die nicht zur Studie gehörende Begleitmedikation an den Tagen der Studienvisiten gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. **Offene Prüfintervention** Die Patienten mussten während der Run-in-Phase eine stabile Dosis Metformin (≥ 1500 mg/Tag) und Rosiglitazon (≥ 4 mg/Tag) erreichen und während der Studie bei dieser Dosis bleiben. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von offener Medikation an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten. **Notfallmedikation** Bei Patienten, die während doppelblinden Behandlungsphase keine spezifischen Glykämieziele erreichten, wurde eine Notfalltherapie mit Glipizid eingeleitet. Der Prüfarzt der Studie war für die Steuerung der Dosierung der Notfalltherapie verantwortlich. Prüfärzte in Kanada und Peru hatten die Wahl, jeglichen Sulfonylharnstoff zu verwenden, die mit Glipizid vergleichbar waren, weil dieses in diesen Ländern nicht zugelassen oder nicht mehr zugelassen war. Patienten, die eine Notfalltherapie erhielten, setzten die Behandlung mit offenen (Metformin und Rosiglitazon) und doppelblinden Medikationen fort. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis der Notfallmedikation an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung aussetzen. **Visiten mit Mahlzeittoleranztest (MTT)** Patienten, die sich einem MTT bei Visite 8/Woche 24 und bei

		Visite 14/Woche 54 unterzogen, mussten ihre doppelblinde Prüfintervention und offenen Medikationen als eine beaufsichtigte Dosis genau 30 Minuten vor der Aufnahme der Standardmahlzeit für den MTT einnehmen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Analysen aller Wirksamkeitsvariablen mit Ausnahme des Koeffizienten der Haltbarkeit (COD) wurden mit Hilfe der FAS-Population durchgeführt; bei der Schätzung des COD wurde ein Subset der FAS-Population verwendet, einschließlich jener Patienten, die mindestens einen beobachteten Wert in oder nach Woche 24 aufwiesen. Die Patientendaten wurden unabhängig von der im Verlauf der Studie erhaltenen Behandlung gemäß der bei Randomisierung zugeteilten Behandlung analysiert; die Einbeziehung war abhängig vom Vorhandensein einer Baseline-Messung, der Einnahme von mindestens einer Dosis der doppelblinden Studientherapie und einer Messung nach Randomisierung. Als Baseline-Wert für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 5/Woche 0/Tag 1 (Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde die Messung bei Visite 4/Woche -2 als Baseline-Wert verwendet. Wenn weder Visite 4 noch Visite 5 verfügbar war, wurden die Baseline-Werte als fehlend angesehen, und diese Patientendaten wurden nicht in die Analysen der Veränderung gegenüber der Baseline für diesen Endpunkt einbezogen. Für HbA1c, 2-Stunden-PMG und FPG in Woche 18 und Woche 54 wurde eine Population von Absolventen als sekundäre Analysepopulation verwendet. Bei diesem Ansatz wurden alle Patienten, die eine Baseline-Messung und eine Messung im Bereich der Tage aufwiesen, die der jeweiligen Woche zugeschrieben wurden, in die Analyse einbezogen. Im Statistischen Analyseplan (SAP) wurden Details zur Aufteilung und Zuordnung von Tagen zu „Wochen“ definiert. Gemäß SAP wurde ein Patient basierend auf dem Vorliegen einer Messung, die nach einer bestimmten Dauer in der Behandlungsphase stattfindet, als Absolvent definiert, unabhängig davon, ob der Patient alle Studienvisiten gemäß Prüfplan absolviert hatte. Alle wesentlichen Unterschiede zwischen den Schlussfolgerungen basierend auf der FAS-Population und der Population der Absolventen mussten untersucht werden. **Sicherheitsanalysen** Die Analysen aller Sicherheitsdaten (kategoriale oder kontinuierliche Messungen) wurden mit der Population „alle Patienten wie behandelt“ (All-Patients-as-Treated, APaT) durchgeführt. Die APaT-Population verwendete alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studientherapie erhalten hatten. Für Analysen auf der Grundlage von Labormessungen war mindestens ein Labortest nach der Baseline für die Aufnahme in die APaT-Population erforderlich. Bei der Beurteilung der Veränderung gegenüber der Baseline war auch eine

		Baseline-Messung erforderlich. Sicherheit und Verträglichkeit wurden in Woche 18 und Woche 54 durch eine Überprüfung aller Sicherheitsparameter einschließlich unerwünschter klinischer und labormedizinischer Erfahrungen, Laborwerte, Gewicht und Vitalzeichen beurteilt. Die Analyse der Sicherheitsparameter folgte einem mehrstufigen Ansatz. Für die klinischen unerwünschten Erfahrungen der Stufe 1 (Hypoglykämie und ausgewählte gastrointestinale Nebenwirkungen) und das Körpergewicht lieferten Inferenztests statistische Signifikanzniveaus für Vergleiche zwischen Gruppen. Für andere unerwünschte Ereignisse (nicht in Stufe 1), spezifiziert im SAP, und PDLC von Laborparametern wurden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen angegeben, wenn mindestens 4 Patienten das Ereignis in einer oder in beiden Behandlungsgruppen erlebten. Für unerwünschte Ereignisse, die nicht spezifisch im SAP genannt werden, wurden nur tabellarische Zusammenfassungen erstellt. Inferentielle Vergleiche der Anteile der Patienten wurden unter Verwendung von Fishers Exakt-Test- und Konfidenzintervallen für die Unterschiede zwischen den Gruppen mit Hilfe der Wilson-Score-Methode durchgeführt. Zusammenfassende Statistiken und Diagramme der mittleren Veränderung oder prozentualen Veränderung gegenüber den Baseline-Werten über die Zeit für kontinuierliche Laborwerte und Vitalzeichen werden erstellt. Als Baseline-Werte für die Sicherheitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 5/Woche 0/Tag 1/Randomisierung definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde der letzte Wert vor der Behandlung verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Subgruppenanalysen für die primäre Wirksamkeitsvariable (d. h. Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline) wurden in Woche 18 und Woche 54 durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungswirkungen über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent waren. Die folgenden Subgruppen-Faktoren wurden untersucht. - Status der vorherigen Diabetes-Pharmakotherapie bei Visite 1: PPARγ in Kombination mit Metformin, Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff, oder PPARγ in Kombination mit Sulfonylharnstoff - Baseline-HbA1c: > oder ≤ Median, und nach Kategorien: (i) < 8 %, ≥ 8 %, (ii) < 9 %, ≥ 9 % und (iii) < 10 %, ≥ 10 % - Geschlecht - Ethnische Abstammung - Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre - Body-Mass-Index zu Studienbeginn > oder ≤ Median - Dauer des Diabetes: > oder ≤ mediane Dauer des Diabetes zu Studienbeginn - HOMA-IR zu Studienbeginn: > oder ≤ Median.

		- HOMA-β zu Studienbeginn: > oder ≤ Median - Verhältnis Proinsulin/Insulin zu Studienbeginn: > oder ≤ Median Subgruppenanalysen wurden mit einer ANCOVA durchgeführt, die der für die Primäranalyse beschriebenen ähnelt. Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, die vorherige Diabetes-Pharmakotherapie, die Subgruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-HbA1c-Wert. Wenn der Subgruppen-Faktor die vorherige Diabetes-Pharmakotherapie war, wurde der vorherige Therapieterm ein einziges Mal in das ANCOVA-Modell aufgenommen. Innerhalb des Niveaus jeder Subgruppe wurden die LS-Mittel und 95 %-Konfidenzintervalle berechnet und für jede Behandlungsgruppe grafisch dargestellt. Zusammenfassende Statistiken (n, Mittelwert und 95 %-KI) wurden für jede der Subgruppen nach Behandlungsgruppe angegeben. In Woche 54 wurden nur zusammenfassende Statistiken für die Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten innerhalb der Gruppen nach Subgruppenfaktoren geliefert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Sitagliptin: a) 170 b) 170 c) 168 Placebo: a) 92 b) 92 c) 88
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin:** n = 22 (12,9 %) 1. Klinisches UE n = 3 (1,8 %) 2. Labor-UE n = 1 (0,6 %) 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 0 (0,0 %) 4. Lost-to-Follow-up n = 2 (1,2 %)

		5. Abbruch aus anderen Gründen n = 2 (1,2 %) 6. Patient ist umgezogen n = 2 (1,2 %) 7. Einwilligung von Patient zurückgezogen (n = 9 [5,3 %]) 8. Prüfplanabweichung (n = 3 (1,8 %)) **Placebo:** n = 21 (22,8 %) 1. Klinisches UE n = 2 (2,2 %) 2. Labor-UE n = 0 (0,0 %) 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 4 (4,3 %) 4. Lost-to-Follow-up n = 0 (0,0 %) 5. Abbruch aus anderen Gründen n = 5 (5,4 %) 6. Patient ist umgezogen n = 1 (1,1 %) 7. Einwilligung von Patient zurückgezogen n = 8 (8,7 %) 8. Prüfplanabweichung n = 1 (1,1 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPI): 29. August 2006 Datum des Studienendes (LPO): 27. Mai 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

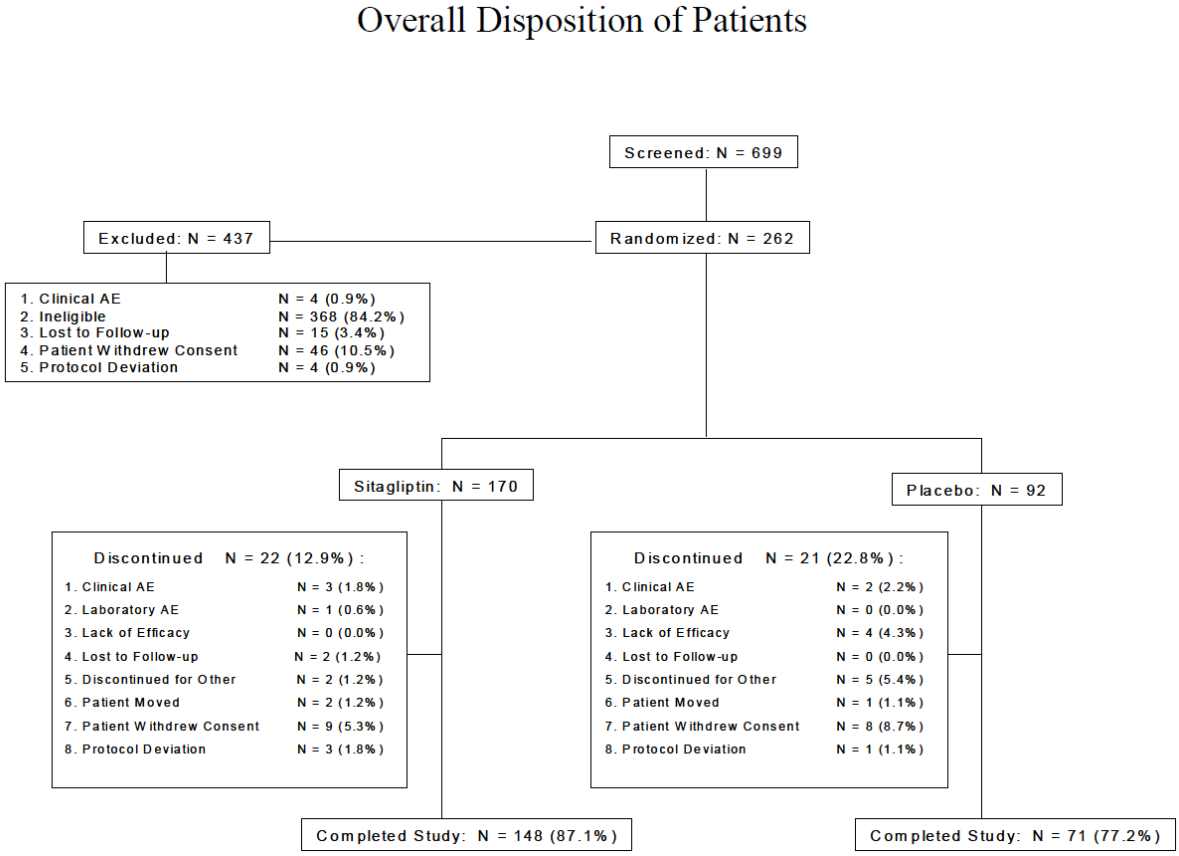


Abbildung 4-37: Flow-Chart zur Studie P052

Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P053

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primär** Zielsetzung: Beurteilung der Wirkung einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf HbA1c nach 18 Wochen Hypothese: Die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion des HbA1c verglichen mit Placebo nach 18 Wochen. Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin. Hypothese: Sitagliptin wird gut vertragen. **Sekundär** Zielsetzung: Beurteilung der Wirkung einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf die Glukose nach der Mahlzeit [z. B. postprandiale Glukose nach 2 Stunden (2-Stunden-PPG), Glukose-AUC] nach einem Mahlzeittoleranztest nach 18 Wochen. Hypothese: Die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion der 2-Stunden-PPG verglichen mit Placebo nach 18 Wochen. Zielsetzung: Beurteilung der Wirkung einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) nach 18 Wochen. Hypothese: Die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion der FPG verglichen mit Placebo nach 18 Wochen. Zielsetzung: Beurteilung der Wirkung einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf HbA1c nach 30 Wochen. Hypothese: Die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion des HbA1c verglichen mit Placebo nach 30 Wochen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden zu Sitagliptin 100 mg oder Placebo im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, wobei beide Behandlungen einmal täglich verabreicht wurden. Patienten, die während der Behandlungsphase keine spezifischen, im Prüfplan spezifizierten Glykämieziele erreichten, mussten eine Glipizid-Notfalltherapie erhalten.

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle unten zusammengefassten Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllen. Alle Labormessungen wurden nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt. Selektive Kriterien sind unten angegeben. **Bei Visite 1** 1. Patient hat T2DM. 2. Der Patient ist ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt. <u>Glykämie-Eintrittskriterien</u> 3. Der Patient ist in einer der folgenden vier Kategorien und der Prüfarzt nimmt basierend auf der Überprüfung der aktuellen Diät des Patienten, der medizinischen Behandlung und dem HbA1c bei der Screening-Visite/Visite 1 an, dass der Patient das Einschlusskriterium von Visite 4 in Form eines HbA1c ≥ 8 % und ≤ 11 % nach einer dosisstabilen Zeit unter einer Metformin-Monotherapie (bei einer Dosis von mindestens 1500 mg/Tag) wahrscheinlich erfüllt, angegeben durch eine Ja-Antwort auf eines der Folgenden: a) Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Metformin oder ein anderes einzelnes orales AHA [ohne PPARγ-Mittel (d. h. ein TZD)] und hat einen HbA1c ≥ 8 % bei der Screening-Visite/Visite 1. ODER b) Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Metformin in Kombination mit einem anderen oralen AHA [ohne PPARγ-Mittel (d. h. ein TZD)] und hat einen HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 % bei der Screening-Visite/Visite 1. **Bei Visite 4** 4. Der Patient hat einen HbA1c ≥ 8 % und ≤ 11 %. **Bei Visite 5 – Randomisierung** 5. Der Patient zeigt während des Run-in eine Compliance von ≥ 85 % für Placebo, gemessen anhand der am Prüfzentrum durchgeführten Tablettenzählung (z. B. für einen Patienten mit einem 14-tägigen

		Intervall zwischen Visite 4 und Visite 5 mindestens 12 eingenommene Tabletten, da 12/14 > 85 % und 11/14 < 85 % Compliance bedeutet). **Ausschlusskriterien** Patienten wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen. Selektive Kriterien sind unten angegeben. **Bei Visite 1** <u>Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien</u> 1. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose. 2. Der Patient hat innerhalb der letzten 8 Wochen eine Insulintherapie benötigt. 3. Der Patient hat innerhalb der letzten 12 Wochen ein PPARγ-Mittel (z. B. ein TZD, Pioglitazon oder Rosiglitazon) oder Byetta® (Exenatid) genommen. <u>Begleitkrankheit von Organen und Systemen</u> 11. Serumkreatinin ≥ 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥ 1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen oder geschätzte Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Formel) < 60 ml/min, wie vom Zentrallabor der Studie berichtet. <u>Hinweise:</u> Patienten, deren Serumkreatinin die Ausschlusskriterien nicht erfüllt, deren geschätzte Kreatinin-Clearance jedoch < 60 ml/min, aber ≥ 50 ml/min ist, können eine gemessene Kreatinin-Clearance haben (d. h. basierend auf einer 24-Stunden-Urinsammlung). Nach Konsultation und Genehmigung durch den klinischen Monitor von MSD sind diese Patienten möglicherweise geeignet, wenn ihre gemessene Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min beträgt. 14. Der Patient hat einen TSH-Wert außerhalb des normalen Laborbereichs [d. h. < 0,3 µE/ml (0,3 mE/l) oder > 5 µE/ml (5 mE/l)]. Hinweis: Patienten, deren TSH anormal ist, können teilnehmen, wenn eine angemessene Behandlung während der Run-in-Phase vor Visite 4/Woche -2 zu einer Normalisierung des TSH bei einer stabilen Dosierung (für mindestens 5 Wochen) führt. 19. Der Patient hat eine schwere periphere Gefäßerkrankung (z. B. Claudicatio mit minimaler Aktivität, ein nicht heilendes ischämisches Ulkus oder eine Erkrankung, die wahrscheinlich eine Intervention z. B. mit Bypass oder eine Angioplastie erfordert. 21. Der Patient hat eine unzureichend kontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 95 mmHg. <u>Hinweis:</u> Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Die Patienten können ihre Blutdruckmedikation anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn

		wiederholte Blutdruckmessungen bei Visite 4/Woche -2 nicht mehr die Ausschlusskriterien erfüllen. Andere Kriterien: 28. Der Patient hat eine Vorgeschichte von wiederholt schlechter Compliance für Medikationen ODER es ist nach Ansicht des Prüfarztes nicht wahrscheinlich, dass der Patient in der Lage sein wird, eine konsistent hohe Behandlungstreue mit der Prüfintervention während der Studienphase aufrechtzuerhalten. **Bei Visite 3** 31. a) Der Patient hat eine FPG von konstant < 130 mg/dl (7,2 mmol/l). ODER b) Der Patient hat einen FPG-Wert von konstant > 280 mg/dl (15,6 mmol/l), der sich durch Diät und Bewegung voraussichtlich nicht verbessert. Hinweis: Ein konsistenter Wert ist definiert als eine Wiederholungsmessung, die innerhalb von 7 Tagen nach der Meldung des initialen Wertes vom Zentrallabor durchgeführt wird. **Bei Visite 4** 33. Der Patient hat eine FPG < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 280 mg/dl (15,6 mmol/l). 34. Die FPG-Konzentration bei Visite 4 ist ≥ 15 % niedriger als die FPG-Konzentration bei Visite 3 (d. h. die FPG bei Visite 4 ist ≤ 0,85-fach FPG bei Visite 3). Hinweis: (1) wenn eine erneute FPG nach Visite 3 erhoben wurde, wird dieser spätere Wert dazu verwendet, dieses Kriterium zu beurteilen; (2) wenn die FPG bei Visite 4 dieses Kriterium erfüllt, der Prüfarzt aber glaubt, dass die FPG nicht mit den letzten SBGM-Messungen des Patienten konsistent ist, kann eine erneute FPG-Messung erfolgen und verwendet werden, um dieses Kriterium zu erfüllen. 35. Der Patient hatte einen abnormalen TSH-Wert bei Visite 1, und der wiederholte TSH-Wert bei Visite 4 liegt immer noch außerhalb des Labor-Normalbereichs [d. h. < 0,3 µE/ml (0,3 mE/l) oder > 5 µE/ml (5 mE/l)] oder der Patient hat eine Schilddrüsen-stabile Medikation und die Dosis ist < 5 Wochen vor Visite 4 stabil. **Bei Visite 5** 38. Der Patient hat einen Fingerstich-Nüchternwert am Prüfzentrum von < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 280 mg/dl (15,6 mmol/l). Hinweis: Wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte widerspiegelt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Die aktuelle Visite sollte in eine „ungeplante Visite“ geändert und der Patient für Visite 5 neu einbestellt

		werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 5 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	24 Prüfzentren erhielten die ERC/IRB-Genehmigung und erhielten die Prüf- und Vergleichsintervention: 12 Prüfzentren in den USA, 2 in Israel, 3 in Mexiko, 3 in Peru und 4 in Österreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Prüfintervention** Die Patienten wurden angewiesen, eine Tablette Sitagliptin 100 mg oder eine passende Placebo-Tablette einmal täglich vor dem Frühstück einzunehmen. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten. Die Patienten wurden angewiesen, an den Tagen der Studienvisiten nicht-Studienarzneimittel gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. **Offene Prüfintervention** Die Patienten mussten während der Run-in-Phase eine stabile Dosis (≥ 1500 mg/Tag) Metformin erreichen und während der Studie bei dieser Dosis bleiben. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblindem Metformin an Tagen aller prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten. Darüber hinaus wurde eine Notfalltherapie mit Glipizid Patienten mit schlechter Blutzuckerkontrolle angeboten, damit sie von der fortgesetzten Teilnahme an der Studie profitieren konnten und um die Erfassung einer größeren Datenbank für Sicherheit und Verträglichkeit zu unterstützen. Glipizid wurde entsprechend der länderspezifischen Packungsbeilage/Fachinformation verabreicht und titriert. **Visiten mit Mahlzeittoleranztest (MTT)** Patienten, die sich einem MTT (3-Punkte-MTT) bei Visite 5/Tag 1, Visite 8/Woche 18 oder bei einer Notfallmedikationsvisite oder einer Abbruchvisite (die bei oder vor Visite 8/Woche 18 stattfand und bei der der Patient noch Prüfintervention nimmt und keine Notfallmedikation genommen hatte) unterziehen, sollten ihr doppelblindes Studienarzneimittel 30 Minuten vor der Einnahme der Standardmahlzeit für den MTT aus der Flasche nehmen, die bei der vorherigen Visite ausgegeben wurde.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	**Primäre Endpunkte:** - HbA1c (in Woche 18) **Sekundäre Endpunkte:** - 2-Stunden-PPG (nach einer Standardmahlzeit)

	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- FPG in Woche 18 - HbA1c (in Woche 30) **Weitere Endpunkte:** - Nüchtern-Proinsulin - Nüchtern-Insulin - Verhältnis Proinsulin/Insulin - C-Peptid - HOMA-β - HOMA-IR - QUICKI - 2 Stunden nach der Mahlzeit: ▪ Insulin ▪ Proinsulin ▪ Verhältnis Proinsulin/Insulin ▪ C-Peptid - Inkrementelle PPG nach 2 Stunden - Gesamt-AUC: ▪ Glukose ▪ Insulin ▪ Proinsulin ▪ C-Peptid ▪ Verhältnis Proinsulin/Insulin ▪ Verhältnis Insulin/Glukose - Inkrementelle AUC: ▪ Glukose ▪ Insulin ▪ Proinsulin ▪ C-Peptid - HbA1c-Ziele (< 7,0 %)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Für Subgruppenanalysen wurden zusätzlich zu den im SAP beschriebenen deskriptiven zusammenfassenden Statistiken für jede der Subgruppen nach Behandlungsgruppen auch Analysen unter Verwendung eines ANCOVA-Modells durchgeführt, um die LS-Mittelwerte mit 95 %-KI für den Placebo-subtrahierten Behandlungseffekt innerhalb der Ebenen jeder Subgruppe zu berechnen. Es wurden keine inferentiellen Tests zur Behandlung nach Subgruppen durchgeführt. An den im SAP spezifizierten Analysen wurden keine weiteren Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die	Eine Gesamtaufnahme von 190 Patienten wird die Randomisierung von 95

	Fallzahlen bestimmt?	Patienten in jeden Behandlungsarm ergeben. Unter der Annahme, dass weniger als 10 % der Patienten ohne eine Messung nach der Randomisierung die Studie abbrechen, werden ungefähr 86 Patienten pro Gruppe in die Analyse einbezogen. Die primäre Analyse wird die Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten sein. Bei Verwendung einer Standardabweichung von 1,0 % hat eine Stichprobengröße von 86 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 90 %, um einen wahren Unterschied von 0,5 % in der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten zwischen Sitagliptin und Placebo festzustellen, für einen zweiseitigen Test mit $\alpha = 0,05$, mit einer halben Breite von 0,3 % um das 95 %-KI für den Unterschied zwischen den Gruppen. Diese Standardabweichung von 1,0 % ist die geschätzte Variabilität, basierend auf Daten in Woche 18 der Phase-III-Studie mit Metformin als Zusatz (PN 020). Eine Differenz von 0,5 % wird als nachweisbare Differenz im Bereich dessen, was als eine klinisch sinnvolle Wirkung angesehen werden könnte, verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant. Nachdem alle Patienten Woche 18 (primärer Zeitpunkt) erreicht hatten, wurde die Studie für den Sponsor entblindet (nicht für die Prüfärzte und Patienten, die für die Zuordnung der Behandlung mit dem Studienarzneimittel verblindet blieben, bis alle Patienten die gesamte Studie abgeschlossen hatten) und analysiert, um Daten im Memo der frühen Ergebnisse zu liefern. Diese Analyse überprüfte die primären und wichtigsten Studienhypothesen und war daher keine Zwischenanalyse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten sollten bei Visite 5/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer erhalten und im Verhältnis 1 : 1 zu Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo randomisiert werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es gab keine Stratifizierung für diese Studie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Geeignete Patienten sollten bei Visite 5/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer erhalten und im Verhältnis 1 : 1 zu Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo randomisiert werden. Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von Zuordnungsnummern (allocation numbers, AN) zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Arzneimittelvorräte identisch aussahen.

	Zuteilung gewährleistet war	
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?	Geeignete Patienten sollten bei Visite 5/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer erhalten und im Verhältnis 1 : 1 zu Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo randomisiert werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Diese Studie folgte dem MSD-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das MSD-Forschungspersonal waren während der Studienphase für die Zuordnung der Patientenbehandlung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten wurden angewiesen, eine Tablette Sitagliptin 100 mg oder eine passende Placebo-Tablette einmal täglich vor dem Frühstück einzunehmen. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen aller prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten. Die Patienten wurden angewiesen, die nicht zur Studie gehörende Medikation an den Tagen der Studienvisiten gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Die Analysen aller Wirksamkeitsvariablen verwendeten die Population des vollständigen Analysesatzes (Full Analysis Set, FAS). Die Patientendaten wurden unabhängig von der im Verlauf der Studie erhaltenen Behandlung gemäß der bei Randomisierung zugeteilten Behandlung analysiert; die Einbeziehung war abhängig vom Vorhandensein einer Baseline-Messung, der Einnahme von mindestens einer Dosis der doppelblinden Studientherapie und einer Messung nach Randomisierung. Als Baseline-Werte für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 5/Woche 0 (Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde die Messung bei Visite 4/Woche -2 als Baseline-Wert verwendet. Falls weder die Messung von Visite 3 noch von Visite 4 verfügbar war, wurde der Baseline-Wert als fehlend eingestuft. Diese

		Patienten wurden nicht in die Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline für diesen Endpunkt eingeschlossen. Für HbA1c, 2-Stunden-PPG und FPG in Woche 18 wurde eine Population von Absolventen als sekundäre Analysepopulation verwendet. Bei diesem Ansatz wurden alle Patienten, die eine Baseline-Messung und eine Messung in Woche 18 hatten, in die Analyse einbezogen. Ebenso wurde für HbA1c bei Patienten, die Woche 30 erreicht hatten, eine Analyse der Absolventen in Woche 30 durchgeführt; für diese Analyse war eine Messung in Woche 30 erforderlich. Patienten, die vor dem Zeitpunkt von Interesse Notfallmedikation erhalten hatten, wurden aus der Population der Absolventen ausgeschlossen. Um die primäre Hypothese zu adressieren, wurde die mittlere HbA1c-Abnahme durch Sitagliptin 100 mg gegenüber den Baseline-Werten in Woche 18 mit der von Placebo verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von der Sitagliptin 100 mg- und Placebo-Behandlungsgruppen, wie sie durch die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete Terme für die Behandlung, den vorherigen antihyperglykämischen Therapiestatus (mit Monotherapie-AHA oder mit Metformin-basierter Kombinationstherapie) und den HbA1c-Baseline-Wert als Kovariate. Die sekundären Hypothesen bezüglich der Überlegenheit von Sitagliptin gegenüber Placebo bei abnehmenden 2-Stunden-PPG und FPG in Woche 18 und abnehmendem HbA1c in Woche 30 wurden unter Verwendung der oben beschriebenen ANCOVA-Methode für HbA1c bewertet, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitsparameter als Kovariate ersetzt wurde. Die drei sekundären Wirksamkeitshypothesen wurden als unterstützend angesehen und in der Reihenfolge getestet, sofern der Test von Sitagliptin gegenüber Placebo für HbA1c in Woche 18 signifikant war. Die erste sekundäre Hypothese wurde auf statistische Signifikanz geprüft, wenn die primäre Wirksamkeitshypothese erfüllt war. Die zweite sekundäre Hypothese wurde auf statistische Signifikanz geprüft, wenn die erste primäre Hypothese erfüllt war. Die dritte sekundäre Hypothese wurde auf statistische Signifikanz geprüft, wenn die zweite primäre Hypothese erfüllt war. Alle Vergleiche werden auf $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) getestet. Es ist zu beachten, dass, wenn in irgendeinem Schritt die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde, weitere Auswertungen in der geschlossenen geordneten Reihenfolge durchgeführt und die nominalen p-Werte als Maß für die Wirkungsstärke ohne Erklärung der statistischen Signifikanz angegeben werden sollten. Die Annahmen für das ANCOVA-Modell wurden mittels Shapiro-Wilk-Statistiken auf Normalität und Levenes -Test auf Homogenität der Varianzen zwischen den Behandlungsgruppen überprüft, unter Verwendung der Residuen aus dem ANCOVA-Modell. In dieser Studie wurden die Annahmen in der Regel erfüllt ($p \geq 0,01$). Eine Analysen des Anteils der Personen, die das primäre HbA1c-Ziel von < 7,0 % in Woche 18 erreichten, wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells zum Vergleich der Sitagliptin-Behandlung

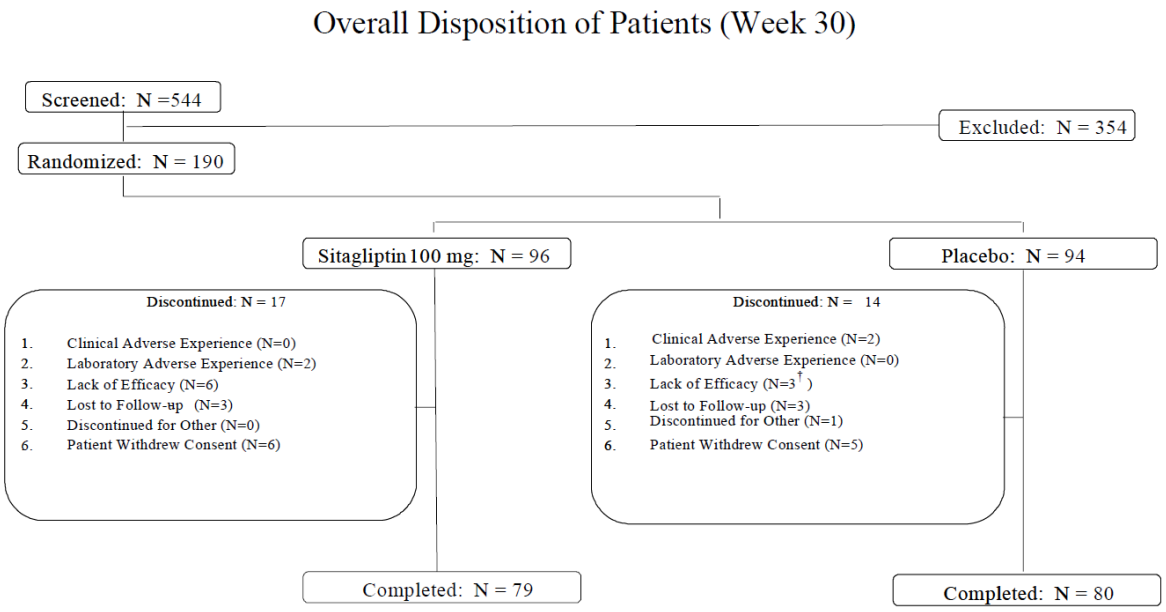
		mit Placebo durchgeführt. Das logistische Regressionsmodell enthielt Terme für Baseline-HbA1c, früheren antihyperglykämischen Therapiestatus (ja/nein) und die Behandlungsgruppe. Die Untersuchung wurde abhängig von der statistischen Signifikanz des entsprechenden Tests des kontinuierlichen Endpunkts HbA1c in Woche 18 durchgeführt, d. h. wenn der Test von Sitagliptin versus Placebo auf Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 18 signifikant war ($p < 0,05$), wurde der entsprechende Vergleich für den Anteil der Patienten durchgeführt, die das Ziel von < 7,0 % erreichten. Die LOCF (Last Observation Carried Forward)-Methode wurde verwendet, um festzustellen, ob ein Patient das Ziel erreicht hatte, falls das HbA1c-Ergebnis in Woche 18 nicht verfügbar war. Zusätzlich wurden ähnliche HbA1c Zielerreichungsanalysen in Woche 30 durchgeführt, die von der statistischen Signifikanz des Tests von Sitagliptin versus Placebo für HbA1c in Woche 30 abhängig waren. Für Mahlzeittoleranz-Daten wurden zusätzlich zur ANCOVA-Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline deskriptive Statistiken für Glukose, C-Peptid, Insulin, Proinsulin und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin bei 0, 60 und 120 Minuten nach dem MTT angegeben und aufgetragen, um die Reaktionsprofile darzustellen. Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde durchgeführt. Der Anteil der in jeder Behandlungsgruppe mit Notfallmedikation behandelten Patienten wurde zusammengefasst. Plots der Kaplan-Meier-Schätzung der Time-to-Rescue-Verteilung wurden für jeden Behandlungsarm bereitgestellt. Außerdem wurden Log-Rank-Tests, die die Time-to-Rescue-Verteilung der Gruppen mit Sitagliptin versus Placebo verglichen, durchgeführt. Tabelle 9-4 zeigt eine Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte, die im Zusammenhang mit Glykämie oder glykämischer Reaktion stehen. Zusätzlich zu den glykämiebezogenen Wirksamkeitsendpunkten in der obigen Tabelle war die prozentuale Veränderung gegenüber den Baseline-Werten in Woche 18 und Woche 30 für eine Reihe von Lipidpanel-Endpunkten (Gesamtcholesterin (Total-C), Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Non-HDL-C, Triglyzeride (TG) und TG/HDL-C-Verhältnis) Teil der Wirksamkeitsanalyse. **Sicherheitsanalysen** Die Sicherheitsanalysen verwenden die All-Patients-as-Treated (APaT)-Population. Die APaT-Population verwendet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studientherapie erhalten haben. Wenn ein Patient während der gesamten Dauer der Studie eine Studientherapie eingenommen hat, die sich von dem Arzneimittel unterscheidet, zu dem er tatsächlich randomisiert wurde, dann wird der Patient zur Behandlungsgruppe des Arzneimittels gezählt, das er tatsächlich erhalten hat. Für Bewertung auf der Grundlage von Labormessungen war mindestens ein Labortest nach Studienbeginn für die Aufnahme in die APaT-Population

		erforderlich. Für die Analyse der Veränderung gegenüber den Baseline-Werten waren eine Baseline-Messung und eine Messung nach der Randomisierung zum Zeitpunkt von Interesse erforderlich; für die Sicherheitsanalyse wurde keine LOCF-Imputation durchgeführt. Die Sicherheitsanalyse wurde mit zwei Ansätzen durchgeführt: - Primärer Ansatz: umfasst alle sicherheitsbezogenen Daten eines Patienten von vor Einleitung der Glipizid-Notfalltherapie. - Sekundärer Ansatz: umfasst alle sicherheitsbezogenen Daten eines Patienten, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Glipizid-Notfalltherapie. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung aller Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht und Vitalzeichen. Für die Analyse der Sicherheitsparameter wurde ein mehrstufiger Ansatz verwendet. Unerwünschte klinische Ereignisse von besonderem Interesse (Hypoglykämie und ausgewählte gastrointestinale Nebenwirkungen) und Körpergewicht bildeten die Sicherheitsendpunkte „Tier 1“ und wurden mit p-Werten und 95 %-KI für Vergleiche zwischen den Gruppen untersucht. Vergleiche der Anteile der Patienten wurden unter Verwendung von Fishers Exakt-Test durchgeführt. Konfidenzintervalle für die Unterschiede zwischen den Gruppen basierten auf der Wilson-Score-Methode. Für nicht in Stufe 1 befindliche unerwünschte Ereignisse und vordefinierte Grenzen der Veränderung (PDLC) von Laborvariablen wurden tabellarische Zusammenfassungen und 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen berechnet, wenn die Inzidenz in mindestens einer Behandlungsgruppe 4 % oder mehr war. Ansonsten wurden nur tabellarische Zusammenfassungen erstellt. Der Grenzwert von 4 % für die Abgrenzung der unerwünschten Ereignisse der Stufe 2 und Stufe 3 entsprach etwa 4 Patienten, die die unerwünschten Ereignisse in mindestens einer der Behandlungsgruppen aufwiesen, und wurde so gewählt, dass die Fälle aus Stufe 2 ausgeschlossen wurden, in denen die Häufigkeit innerhalb der Gruppe so niedrig war, dass die 95 %-KI zwischen den Gruppen niemals null ausschließen konnten, selbst wenn man den größtmöglichen prozentualen Unterschied zwischen den beiden Gruppen annahm. Zur Überwachung des Profils kontinuierlicher Sicherheitsparameter wurden zusammenfassende Tabellen mit deskriptiven Statistiken über die Zeit erstellt. Zusammenfassende Statistiken und Diagramme der mittleren Veränderung oder prozentualen Veränderung gegenüber den Baseline-Werten über die Zeit für kontinuierliche Laborwerte und Vitalzeichen werden angegeben. Als Baseline-Wert für die Sicherheitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 5/Woche 0 (Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde der letzte Wert vor der Behandlung verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Subgruppenanalysen für die primäre Wirksamkeitsvariable (d. h. Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten) wurden in Woche 18 und Woche 30 durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungswirkungen über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent

		waren. Die folgenden Faktoren sind die wichtigsten untersuchten Subgruppenfaktoren. - Vorheriger antihyperglykämischer Therapiestatus bei Visite 1: mit AHA-Monotherapie oder mit Metformin-basierter Kombinationstherapie - Baseline-HbA1c-Werte: > oder ≤ Median, und nach Kategorien: (i) < 9 %, ≥ 9 %, (ii) < 9 %, ≥ 9 % und (iii) < 10 %, ≥ 10 % - Baseline-HbA1c-Werte und vorheriger AHA-Status: < 9 % oder ≥ 9 % bei Patienten mit Mono- oder Kombinationstherapie bei Visite 1 - Geschlecht - Ethnische Abstammung - Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre - Body-Mass-Index zu Studienbeginn > oder ≤ Median - Dauer des Diabetes: > oder ≤ mediane Dauer des Diabetes zu Studienbeginn - HOMA-IR zu Studienbeginn: > oder ≤ Median. - HOMA-β zu Studienbeginn: > oder ≤ Median - Verhältnis Proinsulin/Insulin zu Studienbeginn: > oder ≤ Median Zusammenfassende Statistiken (n, Mittelwert und 95 %-KI) wurden für jede der Subgruppen nach Behandlungsgruppe für die Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten in Woche 18 und Woche 30 angegeben, unter Verwendung des FAS wie auch der Population der Absolventen. Unter Verwendung eines ANCOVA, das dem oben beschriebenen ähnlich ist, wurden auch die 95 %-KI der Sitagliptin- und Placebo-Behandlungsunterschiede in den Mittel der kleinsten Quadrate (LS) für jede der Subgruppen angegeben. Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, den antihyperglykämischen Therapiestatus, die Untergruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-HbA1c-Wert. Die Kovariate des Baseline-HbA1c-Wertes wurde aus dem Modell ausgeschlossen, wenn der Subgruppenfaktor durch den Baseline-HbA1c-Wert oder den Baseline-HbA1c-Wert und den vorherigen AHA-Status definiert wurde. Ebenso wurde der vorherige AHA-Status nicht in das Modell aufgenommen, wenn er bei der Definition des Subgruppenfaktors von Interesse verwendet wurde.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart

13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Sitagliptin: a) 96 b) 96 c) 95 Placebo: a) 94 b) 94 c) 92
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin:** 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis n = 0 2. Unerwünschtes Laborereignis n = 2 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 6 4. Lost-to-Follow-up n = 3 5. Abbruch aus anderen Gründen n = 0 6. Rückzug der Einwilligung n = 6 **Placebo:** 1. Unerwünschtes klinisches Ereignis n = 2 2. Unerwünschtes Laborereignis n = 0 3. Mangelnde Wirksamkeit n = 3 4. Lost-to-Follow-up n = 3 5. Abbruch aus anderen Gründen n = 1 6. Rückzug der Einwilligung n = 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPI): 21. August 2006 Datum des Studienendes (LPO): 15. August 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



† Included one patient (AN 57093) who discontinued due to lack of efficacy at Visit 8 (Week 18) and had the status of "patient complete not continuing"

Abbildung 4-38: Flow-Chart zur Studie P053

Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P061

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Zielsetzungen:</u>** Bei Patienten im Alter von ≥ 30 bis ≤ 65 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mellitus mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Diät und Bewegung nach 12 Wochen Behandlung: **Primär:** (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin (d. h. MK-0431 [Sitagliptinphosphat]) verglichen mit Placebo auf die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) für postprandiales Glukagon während eines Mahlzeittoleranztests (MTT); (2) Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf die statische Betazellempfindlichkeit gegenüber Glucose (Φs) (ein Marker für die Betazellfunktion während des MTT, aus einer modellbasierten Bewertung); (3) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin in Kombination mit Pioglitazon. **Sekundär:** (1) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Placebo auf die Gesamtglukose-AUC während des MTT; (2) Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Pioglitazon auf Φs. **<u>Hypothesen:</u>** Bei Patienten im Alter von ≥ 30 bis ≤ 65 Jahren mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Diät und Bewegung, **Primär:** (1) Die Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion der postprandialen Glukagon-AUC verglichen mit Placebo nach 12 Wochen; (2) Die Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Zunahme von Φs verglichen mit Placebo nach 12 Wochen; (3) Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon wird gut vertragen. **Sekundär:** Nach 12 Wochen bewirkt die Behandlung mit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon eine größere Verbesserung der Gesamtglukose-AUC während des MTT verglichen mit Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	

3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multinationale, doppelblinde, faktorielle Studie. 211 Patienten mit T2DM wurden randomisiert. Die Studie dauerte für jeden Patienten bis zu 21 Wochen (mit 6 klinischen Visiten). Das Design dieser Studie umfasste eine 1-wöchige Screeningphase (Visite 1 bis 2), eine 6-wöchige Phase mit Diät/Bewegung und Auswaschen von Antidiabetika (für Patienten mit antidiabetischer Therapie) (Visite 2 bis 3), eine 2-wöchige Run-in-Phase (Visite 3 bis 4) und eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (Visite 4 bis 6). Eine 14-tägige telefonische Nachbeobachtung nach der Studie musste nach vorzeitigem Absetzen oder Abschluss der Studie durchgeführt werden, um nach schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu fragen. Bei der Screening-Visite/Visite 1, konnten Patienten mit T2DM teilnehmen, die entweder: (1) keine AHA-Medikation einnahmen und einen A1C von $\geq$ 7 % und $\leq$ 10 % hatten oder (2) ein einziges AHA oder eine niedrig dosierte duale orale Kombinationstherapie einnahmen (d. h. bei $\leq$ 50 % der maximalen Dosis der beiden Komponenten) und einen A1C von $\geq$ 6,5 % und $\leq$ 9 % hatten, wenn sie alle anderen Aufnahmekriterien erfüllten (Hinweis: Patienten mit einem PPARγ-Mittel innerhalb der letzten 12 Wochen vor Visite 1 wurden ausgeschlossen). Die Patienten wurden danach stratifiziert, ob sie bei Visite 1 ein AHA einnahmen oder nicht. Diese Stratifizierungsvariable stellte sicher, dass es über jede Behandlungsgruppe hinweg einen ähnlichen Anteil an Patienten gab, die bei Visite 1 ein AHA eingenommen hatten oder nicht. Kein Blockierungsfaktor wurde verwendet. Patienten mit einer FPG von $\geq$ 130 mg/dl (7,2 mmol/l) und $\leq$ 260 mg/dl (14,4 mmol/l) bei Visite 3/Woche -2 und einer Fingerstich-Glukosemessung am Prüfzentrum von $\geq$ 130 mg/dl (7,2 mmol/l) und $\leq$ 260 mg/dl (14,4 mmol/l) bei Visite 4/Tag 1 konnten in 1 von 4 Behandlungsgruppen randomisiert werden: Sitagliptin 100 mg/Tag Monotherapie, Pioglitazon 30 mg/Tag Monotherapie, gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 100 mg/Tag und Pioglitazon 30 mg/Tag. oder Placebo in einem Verhältnis von 1 : 1 : 1 : 1. Die Dosen wurden als orale Tabletten gegeben und täglich vor dem Frühstück verabreicht. Patienten, die die Aufnahmekriterien der Studie erfüllten, unterzogen sich bei Visite 4/Tag 1 einem 5-stündigen (-10 bis 300 Minuten) Mahlzeittoleranztest (MTT). Diese Messung wurde am Ende der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase wiederholt (Visite 6/Woche 12). Nach der Entnahme an Zeitpunkt 0 wurde den Patienten ein Standardfrühstück verabreicht, das aus ungefähr 665 kcal, 55 % Kohlenhydraten, 27 % Fett und 18 % Proteinen bestand. Die Kohlenhydratlast bestand zum Teil aus einer wässrigen Glukoselast von 75 g. Die Zeit wurde als der Zeitpunkt angesehen, zu dem der Patient begann, die Mahlzeit zu essen. Die Patienten hatten 15 Minuten, um die Mahlzeit zu sich zu nehmen. Blutproben wurden bei -10, 0, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 300 Minuten (insgesamt 11 Proben) bezogen auf den Beginn der Mahlzeit abgenommen, und alle Blutproben wurden auf Glukose, Insulin und C-Peptid analysiert. Zusätzlich wurden Blutproben, die zu den Zeitpunkten -10, 0, 10, 20, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten abgenommen wurden, auf Glukagon und Inkretine (GLP-1 und GIP)

		analysiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle unten genannten Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllen. Alle Labormessungen mussten nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. <u>Screening-Visite (Visite 1)</u> a. Bei dem Patienten wurde T2DM innerhalb der letzten 5 Jahre diagnostiziert. b. Der Patient ist bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 30 und ≤ 65 Jahre alt. c. Der Patient hat einen Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 23 und ≤ 40 kg/m2. d. Der Patient erfüllt eines der folgenden Kriterien, was durch die Beantwortung einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: 1) Der Patient nimmt derzeit keine AHA-Medikation und hat einen A1C-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 % bei der Screening/Visite 1. ODER 2) Der Patient nimmt derzeit eine AHA-Monotherapie oder eine niedrig dosierte orale Kombinationstherapie (d. h. ≤ 50 % der maximal zugelassenen Dosis jedes Arzneimittels) und hat einen A1C-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9 % bei der Screening/Visite 1. e. Der Patient ist ein Mann oder die Patientin ist eine Frau mit geringer Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden, was durch die Beantwortung mindestens einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: 1) Der Patient ist männlich. 2) Der Patient ist eine chirurgisch sterilisierte Frau. 3) Die Patientin ist eine postmenopausale Frau im Alter von ≥ 45 Jahren mit > 2 Jahren seit der letzten Menstruation. 4) Die Patientin ist eine nicht sterilisierte, prämenopausale Frau und ist damit einverstanden, sich von heterosexuellen Aktivitäten fernzuhalten oder eine geeignete Verhütungsmethode zu verwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern. Hinweis: Akzeptable Verhütungsmethoden sind: hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar (IUP), Diaphragma mit Spermizid, schwammförmiges Kontrazeptivum, Kondom, Vasektomie. f. Der Patient versteht die Studienverfahren, alternative Behandlungsmöglichkeiten und Risiken, die mit der Studie verbunden sind, und erklärt sich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligungserklärung abgibt. <u>Bei Visite 3</u>

		g. Der Patient hat eine FPG ≥ 130 mg/dl (7,2 mmol/l) und ≤ 260 mg/dl (14,4 mmol/l). Hinweis: Wenn die FPG bei Visite 3 dieses Kriterium nicht erfüllt UND nicht mit den letzten Nüchtern-SBGM-Werten des Patienten übereinstimmt, kann nach Ermessen des Prüfarztes eine einzelne Wiederholungsmessung durchgeführt werden. Wenn der Wiederholungswert das FPG-Einschlusskriterium erfüllt, kann der Patient mit der Studie fortfahren. <u>Bei Visite 4</u> h. Der Patient zeigt während der einfach verblindeten Placebo-Run-in-Phase eine behandlungstreue für die Prüfintervention von ≥ 85 % (bestimmt anhand der Tabletten-/Kapselzählung). **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, mussten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. <u>Bei Visite 1</u> Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien a. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose b. Der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mittels C-Peptid ≤ 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 1 gemessen werden. c. Der Patient hat innerhalb der letzten 12 Wochen Sitagliptin, Vildagliptin oder Exenatid (Byetta®) genommen. d. Der Patient hat innerhalb der letzten 12 Wochen ein PPARγ-Mittel (z. B. ein TZD, Pioglitazon oder Rosiglitazon) genommen. e. Der Patient hat innerhalb der letzten 12 Wochen eine Insulintherapie benötigt. Hinweis: Patienten, die eine kurzzeitige Insulinbehandlung (z. B. einige Tage während eines Krankenhausaufenthaltes) erhalten haben und keine Insulinbehandlung mehr benötigen, können teilnehmen. Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen f. Der Patient befindet sich in einem Gewichtsabnahmeprogramm und nicht in der Erhaltungsphase oder hat innerhalb der vergangenen 8 Wochen eine Gewichtsabnahme-Medikation (z. B. Orlistat oder Sibutramin) begonnen. g. Der Patient erhält oder benötigte wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden, oder er benötigt eine Steroid-Notfalltherapie (d. h. bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz) *Ausnahme*: Topische oder inhalative Kortikosteroide sind in der Studie erlaubt. h. Der Patient wird mit immunsuppressiven/immunmodulierenden Wirkstoffen (z. B. Cyclosporin, Methotrexat, Etanercept) behandelt.

i. Der Patient nimmt derzeit an einer Studie teil oder hat innerhalb von 12 Wochen nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder -gerät teilgenommen.

j. Der Patient hat sich innerhalb von 4 Wochen vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung einem chirurgischen Eingriff unterzogen.
Ausnahme: Patienten mit einer Vorgeschichte von kleineren Operationen (d. h. unter Verwendung von örtlicher Betäubung, wie zur Entfernung von Basalzellkarzinom, Katarakt usw.) innerhalb von 4 Wochen nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und vollständiger Erholung können teilnehmen.

k. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber einem DPP-4-Inhibitor oder PPARγ-Mitteln oder hat jegliche Kontraindikation für DPP-4-Inhibitoren oder PPARγ-Mittel basierend auf der Packungsbeilage des Landes des Prüfzentrums.

Begleitkrankheit von Organen und Systemen

l. Der Patient hat Laborwerte, wie in Tabelle 4-224 aufgeführt.

Tabelle 4-224 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Laboratory Values

Parameter	Values
Creatinine Clearance	< 60 mL/min
ALT†	> 2 times ULN
AST†	> 2 times ULN
TSH‡	Outside of normal range
TG	> 400 mg/dL (> 4.5 mmol/L)

† Patients whose serum ALT or AST exceeds this limit may be retested one time if the investigator does not believe the value reflects the patient's status.
‡ Patients with abnormal TSH may be re-screened after they have been on a stable thyroid replacement regimen for at least 5 weeks.

Data Source: [16.1.1.1]

m. Der Patient weist innerhalb von 6 Monaten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung eine signifikante kardiovaskuläre Erkrankung auf (z. B. akutes Koronarsyndrom [z. B. MI oder instabile Angina wie neue oder sich verschlechternde Angina]; Koronararterienintervention (z. B. ACB oder PTCA); Schlaganfall oder transiente ischämische neurologische Störung).

n. Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I bis IV.

o. Der Patient hat einen systolischen Blutdruck von ≥ 160 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck von ≥ 95 mmHg.
Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Der Patient kann die Blutdruckmedikation anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn der Blutdruck bei Visite 3/Woche -2 nicht mehr die Ausschlusskriterien erfüllt.

Der Patient hat eine Vorgeschichte von Malignität.

Ausnahmen: (1) Patienten mit adäquat behandeltem Nicht-Melanom-Hautkarzinom oder Karzinom-in-situ der Zervix können teilnehmen; (2) Patienten mit anderen Malignitäten, die ≥ 5 Jahre vor dem

		Screening erfolgreich behandelt wurden, wobei gemäß dem Urteil sowohl des Prüfarztes als auch des behandelnden Arztes eine angemessene Nachuntersuchung keine Hinweise auf ein Wiederauftreten vom Zeitpunkt der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Screenings ergeben hat; und (3) Patienten, die nach der gemeinsamen Meinung des Monitors von MSD und des Prüfarztes höchstwahrscheinlich während der Dauer der Studie kein Rezidiv erleiden. **Patienten mit einer Vorgeschichte von Blasenkarzinom, Leukämie, Lymphom, myeloproliferativer oder myelodysplastischer Erkrankung, malignem Melanom oder Nierenzellkarzinom sind unabhängig von der Zeit seit der Behandlung nicht für die Studie geeignet, und in solchen Fällen werden keine Ausnahmen gelten.** q. Die Patientin ist schwanger oder stillt oder erwartet während der geplanten Dauer der Studie schwanger zu werden. r. Die Patientin wird erwartungsgemäß innerhalb der geplanten Studiendauer Eizellen spenden. s. Der Patient hat HIV (gemäß Krankengeschichte). t. Der Patient hat eine Vorgeschichte von aktiver Lebererkrankung, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis B oder C oder symptomatischer Gallenblasenerkrankung einschließlich biliärer Zirrhose. u. Der Patient wird derzeit wegen Hyperthyreose behandelt. v. Der Patient hat eine andere Erkrankung oder erhält eine Therapie, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des klinischen Monitors von MSD ein Risiko für den Patienten darstellen könnte oder die verursachen könnte, dass die Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten ist. **Andere Kriterien:** w. Es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an die Studienverfahren hält, Termine einhält oder er plant, während der Studie umzuziehen. x. Der Patient nimmt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Freizeitdrogen oder illegale Drogen oder hat eine aktuelle Vorgeschichte (innerhalb des letzten Jahres) von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -Abhängigkeit. **Hinweis**: Alkoholmissbrauch beinhaltet starke Alkoholaufnahme, die definiert ist als > 2 alkoholische Getränke pro Tag oder > 14 alkoholische Getränke pro Woche oder Komatrinken. y. Der Patient hat innerhalb von 2 Monaten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Blutprodukte gespendet oder eine Blutabnahme von > 300 ml gehabt oder beabsichtigt, Blutprodukte innerhalb der geplanten Studiendauer zu spenden oder zu erhalten. z. Der Patient hat eine bekannte Allergie gegen den Inhalt der Mahlzeit, die für den Mahlzeittoleranztest vorgesehen ist. aa. Der Patient hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. <u>Bei Visite 2</u> bb. Der Patient ist ein Mann mit Hämoglobin < 12,5 g/dl (125 g/l) oder eine Frau mit Hämoglobin < 11,5 g/dl (115 g/l). cc. Der Patient hat klinisch signifikante Abnormitäten im Elektrokardiogramm, einschließlich, aber nicht beschränkt auf,

		verlängertes QTc-Intervall (d. h. > 480 ms). Bei Visite 3 dd. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. ee. Ein Patient mit abnormalem systolischem oder diastolischem Blutdruck, der bei Visite 1 eine Anpassung der Blutdruckmedikation erforderte, hat immer noch einen systolischen Blutdruck von ≥ 160 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck von ≥ 95 mmHg Bei Visite 4 ff. Der Patient hat eine Fingerstich-Nüchternglukose am Prüfzentrum < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 260 mg/dl (14,4 mmol/l). Hinweis: Wenn die Fingerstich-Nüchternglukose am Prüfzentrum < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 260 mg/dl (14,4 mmol/l) ist UND der Prüfarzt basierend auf den jüngsten SBGM-Werten und/oder dem FPG-Wert bei Visite 3 der Ansicht ist, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten widerspiegelt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Die aktuelle Visite sollte in einer „ungeplanten Visite“ geändert und der Patient für Visite 4 neu einbestellt werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 4 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden. gg. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. hh. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborauffälligkeit entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während des Run-in, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	44 Prüfzentren erhielten die zustimmende Bewertung durch die EK/das IRB und erhielten die Prüf- und Vergleichsintervention: 17 Prüfzentren in den USA, 20 Prüfzentren in Europa, 4 Prüfzentren in Australien und 3 Prüfzentren in Asien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Prüfintervention** Die Patienten wurden angewiesen, vor dem Frühstück 2 Tabletten täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten 1 Sitagliptin 100 mg-Tablette oder passendes Placebo und 1 Tablette Pioglitazon 30 mg oder passendes Placebo. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten. **Zeitpunkt der Dosierung an den Tagen der Studienvisiten** Bei Visite 4/Tag 1 mussten die Patienten die erste Dosis doppelblinder Prüfintervention als beaufsichtigte Dosis nach Abschluss aller Studienverfahren (einschließlich aller Blutproben des 5-Stunden-MTT) einnehmen. Bei Visite 5/Woche 6 sollte der Patient die doppelblinde Prüfintervention aus der neuen Flasche nehmen, die bei dieser Visite abgegeben wurde,

		nachdem Nüchternblutproben abgenommen wurden. Bei Visite 6/Woche 12 sollte der Patient die doppelblinde Prüfintervention als eine beaufsichtigte Dosis aus der Flasche nehmen, die bei Visite 5/Woche 6 in der Klinik 30 Minuten vor Beginn des 5-stündigen MTT ausgegeben wurde. Die Patienten wurden angewiesen, an den Tagen der Studienvisiten Begleitmedikation gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Bei Patienten im Alter von ≥ 30 bis ≤ 65 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (FPG ≥ 130 mg/dl (7,2 mmol/l) und ≤ 260 mg/dl (14,4 mmol/l)): **Primär** Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf die AUC für postprandiales Glukagon während eines Mahlzeittoleranztests (MTT) nach 12 Wochen. Hypothese: Die Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion der postprandialen Glukagon-AUC verglichen mit Placebo nach 12 Wochen. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf die statische Betazellempfindlichkeit (Φ_s) (ein Marker der Betazellfunktion während des MTT, von der modellbasierten Beurteilung) nach 12 Wochen. Hypothese: Die Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Zunahme von Φs verglichen mit Placebo nach 12 Wochen. Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin in Kombination mit Pioglitazon. Hypothese: Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon wird gut vertragen. **Sekundär** Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Placebo auf die Gesamtglukose-AUC während des MTT nach 12 Wochen. Hypothese: Nach 12 Wochen bewirkt die Behandlung mit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon eine größere Verbesserung der Gesamtglukose-AUC während des MTT verglichen mit Placebo. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Pioglitazon auf Φs nach 12 Wochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen** • Eine Analyse wurde für die Veränderung des Nüchterninsulins gegenüber den Baseline-Werten in Woche 12 durchgeführt. Unterschiede der LS-Mittel innerhalb der Gruppe und der LS-Mittel zwischen den Gruppen wurden mit zugehörigen 95 %-

		Konfidenzintervallen angegeben. • P-Werte wurden für die Assoziationen zwischen der Veränderung der Gesamt-AUC für 5-Stunden-Glukose gegenüber den Baseline-Werten in Woche 12 und der prozentualen Veränderung gegenüber den Baseline-Werten für jeden Betazellparameter, insulinogenen Index und ISI in Woche 12 angegeben. **Sicherheit** • Für den Serum-CPK, einen prospektiv gesammelten Sicherheitsanalyten, der versehentlich aus dem Analysememo weggelassen wurde, wurden zusammenfassende Statistiken über die Zeit erstellt. • Aufgrund der Einschränkungen des zur Unterstützung dieser Studie verwendeten Datenerfassungssystems werden alle unerwünschten Ereignisse mit Beginn an Tag 1 der Behandlungsphase in die Transportdateien des Studiendaten-Tabulationsmodells (SDTM) einbezogen. Um Sicherheitsinformationen basierend auf Daten, die nach der Randomisierung (d. h. nach der ersten Dosis eines doppelblinden Studienarzneimittels) gewonnen wurden, korrekt darzustellen, wurden unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1, für die festgelegt wurde, dass sie vor der ersten Dosis eines doppelblinden Studienarzneimittels (d. h. während der Phase vor der Randomisierung) eingetreten waren, nicht in die Sicherheitsanalyse einbezogen. Der Ausschluss unerwünschter Ereignisse von Tag 1 vor der Randomisierung aus der Sicherheitsanalyse wurde im Analysememo nicht vorgegeben. Unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1, die vor der Entblindung beurteilt wurden und für die festgelegt wurde, dass sie vor der ersten Dosis eines doppelblinden Prüfinterventions eingetreten waren, sind in der Sicherheitsanalyse enthalten. Zudem sind unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1, für die nicht festgelegt werden konnte, ob das Ereignis vor oder nach der ersten Dosis eingetreten war, in der Sicherheitsanalyse enthalten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 208 Patienten wird die Randomisierung von 52 Patienten in jeden der 4 Behandlungsarme ergeben. Unter Berücksichtigung des Ausscheidens von Patienten ohne Erfassung einer Messung nach der Randomisierung wurde erwartet, dass etwa 46 Patienten pro Behandlungsgruppe für die Analyse zur Verfügung stehen. Für die primären Wirksamkeitshypothesen wird Sitagliptin mit Placebo in Bezug auf die (prozentuale) Änderung der postprandialen Glukagon-AUC und Φs nach Woche 12 verglichen. Bei Verwendung einer Standardabweichung (standard deviation, SD) von 39,1 pg.h/dl hat eine Stichprobengröße von 46 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 95 %, um einen wahren Unterschied von 30 pg.h/dl in der mittleren Veränderung der Glukagon-AUC gegenüber den Baseline-Werten zwischen zwei individuellen Behandlungsgruppen ($\alpha = 0,05$, zweiseitig) nachzuweisen Tabelle 4-225. Die SD von 39,1 pg.h/dl ist die Variabilität, geschätzt basierend auf Daten in Woche 18 der Phase-III-Monotherapiestudie (MK-0431 P023). Die Studie erreicht außerdem eine statistische Power von 96 %, um einen

<table>
<tr><td></td><td></td><td>wahren Unterschied von 60 Prozentpunkten in der prozentualen Veränderung von s gegenüber den Baseline-Werten zwischen zwei individuellen Behandlungsgruppen (α = 0,05, zweiseitig) nachzuweisen. Die Berechnung der statistischen Power basierte auf einer SD von 0,585 für Φs in der logarithmischen Skala, geschätzt basierend auf Daten der Phase-IIa-Studie (MK-0431 P015). Unter den gleichen Annahmen ergeben 46 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 91 % für die Glukagon-AUC-Hypothese und eine statistische Power von 94 % für die Φs-Hypothese auf der zweiten Ebene des Hochberg-Ansatzes für einen zweiseitigen Test bei α = 0,025.

Tabelle 4-225 (Anhang): Berechnung der statistischen Power

Calculations for Superiority in Secondary Efficacy Variable
(α=0.05, two-sided)

<table><tr><th rowspan="2">Endpoint</th><th rowspan="2">N per Group</th><th colspan="2">Minimal Detectable Difference</th></tr><tr><th>at 80% Power</th><th>at 90% Power</th></tr><tr><td>Total Glucose AUC (using a SD of 146.9 mg.hr/dL)†</td><td>46</td><td>86.7</td><td>100</td></tr><tr><td colspan="4">† MK-0431 Protocol 015.</td></tr></table>Data Source: [16.1.1.1]</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Geeignete Patienten wurden bei Visite 4/Tag 1 in eine von 4 möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin 100 mg, Pioglitazon 30 mg, Sitagliptin 100 mg und Pioglitazon 30 mg oder Placebo im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1. Die Zuordnungsnummern wurden von einem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (Interactive Voice Response System, IVRS) basierend auf computergenerierten Zuordnungsplänen zugeteilt.</td></tr>
<tr><td>8b</td><td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td><td>Die Patienten wurden bei Visite 4/Tag 1 über das IVRS-System dem entsprechenden Stratum zugeordnet. Die Prüfzentren riefen das IVRS an und lieferten Informationen über die AHA-Verwendung des Patienten bei Visite 1.

Die Patienten wurden danach stratifiziert, ob sie bei Visite 1 AHA einnahmen oder nicht. Diese Stratifizierungsvariable stellte sicher, dass es über jede Behandlungsgruppe hinweg einen ähnlichen Anteil an Patienten gab, die bei Visite 1 AHA nahmen oder nicht. Kein Blockierungsfaktor wurde verwendet.</td></tr>
<tr><td>9</td><td>Randomisierung, Geheimhaltung der</td><td>Die Patienten wurden bei Visite 4/Tag 1 über das IVRS-System dem entsprechenden Stratum zugeordnet. Die Prüfzentren riefen das IVRS an</td></tr>
</table>

	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	und lieferten Informationen über die AHA-Verwendung des Patienten bei Visite 1. Die Patienten wurden danach stratifiziert, ob sie bei Visite 1 AHA einnahmen oder nicht. Diese Stratifizierungsvariable stellte sicher, dass es über jede Behandlungsgruppe hinweg einen ähnlichen Anteil an Patienten gab, die bei Visite 1 AHA nahmen oder nicht. Kein Blockierungsfaktor wurde verwendet.
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?	Diese Studie folgte dem MSD-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das MSD-Forschungspersonal waren während der Studienphase für die Zuordnung der Patientenbehandlung verblindet. Das Forschungspersonal von MSD blieb bis zum Abschluss der Studie, der internen Überprüfung der Daten auf Patientenebene und dem Einfrieren der Daten für die individuelle Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Prüfärzte und Patienten sollten für die Behandlungszuordnung verblindet bleiben, bis alle Patienten die Studienphasen abgeschlossen hatten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von Zuordnungsnummern zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die Placebo-Tabletten genauso aussahen wie die entsprechenden aktiven Tabletten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten 1 Sitagliptin 100 mg-Tablette oder passendes Placebo und 1 Tablette Pioglitazon 30 mg oder passendes Placebo.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Zur Beurteilung der Hypothesen und Ziele in Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte wurden alle möglichen Therapievergleiche zwischen vier Behandlungsgruppen (Sitagliptin 100 mg, Pioglitazon 30 mg, Sitagliptin 100 mg + Pioglitazon 30 mg und Placebo) berücksichtigt. Ein ANCOVA-Modell wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen für die kontinuierlichen Wirksamkeitsparameter zu vergleichen, mit Konzentration

		auf die Veränderung gegenüber den Baseline-Werten in Woche 12. Das ANCOVA-Modell enthielt Begriffe für Behandlung, frühere Diabetes-Pharmakotherapie (vorhanden oder fehlend) und den Baseline-Wert als Kovariate. Die primären Wirksamkeitshypothesen bezüglich der Überlegenheit von Sitagliptin bei der Senkung der Glukagon-AUC und der Erhöhung von Φs verglichen mit Placebo wurden unter Verwendung eines statistischen Tests aus dem entsprechenden ANCOVA-Modell beurteilt. Um die erste primäre Wirksamkeitshypothese zu untersuchen, wurde die mittlere Veränderung der Glukagon-AUC gegenüber den Baseline-Werten in Woche 12 zwischen Sitagliptin und Placebo verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von den Behandlungsgruppen, wie sie via ANCOVA-Modell geschätzt wurden. Für die zweite primäre Hypothese wurde Φs in der logarithmischen Skala über das ANCOVA-Modell, das Sitagliptin mit Placebo vergleicht, analysiert, und die Ergebnisse in prozentualer Veränderung wurden nach entsprechender Rücktransformation dargestellt. Das Hochberg-Verfahren wurde angewendet, um die Multiplizität der 2 primären Wirksamkeitshypothesen zu kontrollieren. Wenn mindestens eine der beiden primären Hypothesen erfüllt ist, würde diese Studie zur positiven Studie erklärt werden. Primäre Endpunkte (Änderung der Glukagon-AUC und prozentuale Veränderung von s gegenüber den Baseline-Werten) wurden ebenfalls nichtparametrisch unter Verwendung der oben beschriebenen ANCOVA basierend auf den normalisierten Rängen der Änderung nach Tukey oder der prozentualen Veränderung gegenüber den Baseline-Werten analysiert. Für diese Analyse wurden die Effekte innerhalb der Behandlung anhand von Medianen und zwischen den Behandlungen anhand der Hodges-Lehmann-Schätzung mit einem entsprechenden verteilungsfreien 95 %-Konfidenzintervall (KI) basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentests geschätzt. Die Standardabweichung des Medians wurde als (Q3-Q1)/1,075 berechnet, wobei Q3 und Q1 das 75. bzw. 25. Perzentil darstellten. Fehlende Werte wurden aus der letzten beobachteten Messung nach Studienbeginn imputiert, sofern vorhanden. Wichtige sekundäre Endpunkte und andere kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte wurden mit dem obigen für die primären Wirksamkeitsendpunkte beschriebenen ANCOVA-Modell analysiert, wobei die relevante Baseline-Messung als Kovariate ersetzt wurde. Die aus dem MTT abgeleiteten Parameter Betazellfunktion und Insulinsensitivität wurden auf der logarithmischen Skala analysiert. Die Ergebnisse der prozentualen Veränderung wurden nach entsprechender Rücktransformation dargestellt. Analysen in der logarithmischen Skala dämpfen die Wirkung von Ausreißern (falls vorhanden) in den Parametern, die auf der Betazellfunktion und der Insulinsensitivität basieren. Die in den Studienzielen dieser 2-mal-2-faktoriellen Studie beschriebenen prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen gegenüber den Baseline-Werten in Woche 12 wurden unter Verwendung der entsprechenden Kontrastdarstellung unter dem obigen ANCOVA-Modell bewertet. Die Mittel der kleinsten Quadrate über die Zeit wurden zusammengefasst und für FPG aufgetragen. Zusammenfassende Statistiken wurden für alle kontinuierlichen Parameter erstellt. Explorative Analysen wurden durchgeführt, um das Verständnis des Wirkmechanismus von

		Studientherapien zur Senkung der Glukose zu stärken. Die Assoziationen zwischen der Gesamtglukose-AUC und dem Mechanismus der Wirkparameter (d. h. Betazellfunktions-Indizes und AUC von Glukagon) nach Berücksichtigung des Behandlungseffekts wurden über Streudiagramme untersucht. Eine longitudinale Datenanalyse (LDA), die von Liang und Zeger vorgeschlagen wurde, wurde als sekundäre Methode verwendet, um mit fehlenden Daten für primäre Wirksamkeitsendpunkte umzugehen. Dieses LDA-Modell beinhaltete sowohl Baseline-Messungen als auch Messungen nach Studienbeginn als Reaktionsvariablen. Das Modell für wiederholte Messungen umfasste Terme für die Behandlung und die Interaktion der Zeit nach Behandlung, mit einer Einschränkung des gleichen Baseline-Mittels über Behandlungsgruppen hinweg (wegen der Randomisierung). Das Analysemodell adjustierte auch für vorherige Diabetes-Pharmakotherapie (vorhanden oder fehlend). Zeit wurde als eine kategorische Variable behandelt, so dass keine Beschränkung für die Kurve der Mittel über der Zeit bestand. Der Behandlungsunterschied hinsichtlich der mittleren Veränderung (oder ggf. prozentualen Veränderung) gegenüber den Baseline-Werten bis zu einem bestimmten Zeitpunkt wurden geschätzt und anhand dieses Modells getestet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen wiederzugeben. Für 11-Punkt-MTT-Daten wurden deskriptive Statistiken erstellt und für Glukose, C-Peptid, Insulin und Insulin/Glukose-Verhältnis zu verschiedenen Zeitpunkten aufgetragen. Für den 9-Punkte-MTT wurden außerdem deskriptive Statistiken erstellt und für Glukagon zu verschiedenen Zeitpunkten aufgetragen. Der Behandlungseffekt über die Prüfzentren hinweg wurde für Glukagon-AUC und Φs in Woche 12 mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst. **Sicherheitsanalysen** Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine klinische und/oder statistische Überprüfung der Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter und Vitalzeichen. Alle möglichen paarweisen Vergleiche wurden unter den 4 Behandlungsgruppen durchgeführt. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse folgte einem mehrstufigen Ansatz, wie im Analysememo spezifiziert. Zu den Sicherheitsergebnissen der Stufe 1 gehörten die folgenden: unerwünschte Ereignisse von Hypoglykämie, Ödemen und Veränderung des Körpergewichts gegenüber den Baseline-Werten. Die Stufe-1-Analyse von Ödemen sollte Ereignisse sowohl des generalisierten als auch des peripheren Ödems erfassen. Der spezifische Begriff „**peripheres** Ödem“ war der einzige Begriff, der zur Stufe 1-Analyse von Ödemen beitrug, basierend auf einer Überprüfung aller Begriffe vor der Entblindung. P-Werte und 95 %-KI für die Behandlungsunterschiede im prozentualen Anteil der Patienten mit Hypoglykämie und Ödemen wurden mit der Methode von Miettinen und Nurminen berechnet, einer bedingungslosen, asymptotischen Methode. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei der Veränderung des Körpergewichts gegenüber den Baseline-Werten in Woche 12 wurden anhand des beschriebenen

		ANCOVA-Modells für Wirksamkeitsendpunkte untersucht. Die Mittel der kleinsten Quadrate für die Veränderung gegenüber der Baseline wurden nach Zeit aufgetragen, um die Reaktionsprofile nach Behandlungsgruppe darzustellen. Unerwünschte Ereignisse (spezifische Bezeichnungen sowie Systemorganklassen-Bezeichnungen) und vordefinierte Grenzen der Veränderung (PDLC) der Laborparameter mit einer Inzidenz von mindestens 10 % in einer oder mehreren Behandlungsgruppen wurden als Sicherheitsparameter der Stufe 2 betrachtet. 95 %-KI (basierend auf der Methode von Miettinen und Nurminen) für Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden für Sicherheitsparameter der Stufe 2 angegeben. Da viele 95 %-KI ohne Anpassung für Multiplizität angegeben wurden, sind die KI als hilfreiches deskriptives Maß zur Überprüfung und nicht als formale Methode zur Beurteilung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen für unerwünschte Ereignisse und vordefinierte Grenzen der Veränderung anzusehen. Alle anderen unerwünschten Ereignisse und vordefinierten Grenzen der Veränderungen entsprachen Stufe 3. Sicherheitsparameter der Stufe 3 wurden nur tabellarisch dargestellt. Veränderungen der Laborparameter und Vitalzeichen (systolischer und diastolischer Blutdruck), die nicht vorher als Endpunkte von besonderem Interesse festgelegt worden waren, gegenüber den Baseline-Werten wurden als Stufe-3-Sicherheitsparameter betrachtet. Zusammenfassende Statistiken für Baseline-Werte, unter Behandlung und Veränderung gegenüber den Baseline-Werten wurden in Tabellenform zur Verfügung gestellt. Die mittlere Veränderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks wurde über die Zeit mit entsprechenden Standardfehlern aufgetragen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für diese Studie war keine Subgruppenanalyse geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Interventio	Sitagliptin 100 mg: a) 52 b) 52 c) 48 Pioglitazon 30 mg: a) 54 b) 54 c) 47

	n erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Sitagliptin 100 mg + Pioglitazon 30 mg: a) 52 b) 52 c) 42 Placebo a) 53 b) 53 c) 39
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Sitagliptin 100 mg Unerwünschtes Ereignis n = 2 Lost-to-Follow-up n = 0 Arztentscheidung n = 0 Abbruch durch den Patienten n = 4 Pioglitazon 30 mg: Unerwünschtes Ereignis n = 0 Lost-to-Follow-up n = 2 Arztentscheidung n = 0 Abbruch durch den Patienten n = 0 Sitagliptin 100 mg + Pioglitazon 30 mg Unerwünschtes Ereignis n = 1 Lost-to-Follow-up n = 1 Arztentscheidung n = 0 Abbruch durch den Patienten n = 3 Placebo Unerwünschtes Ereignis n = 2 Lost-to-Follow-up n = 0 Arztentscheidung n = 1 Abbruch durch den Patienten n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPI): 12. September 2007 Datum des Studienendes (LPO): 24. Februar 2009

14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

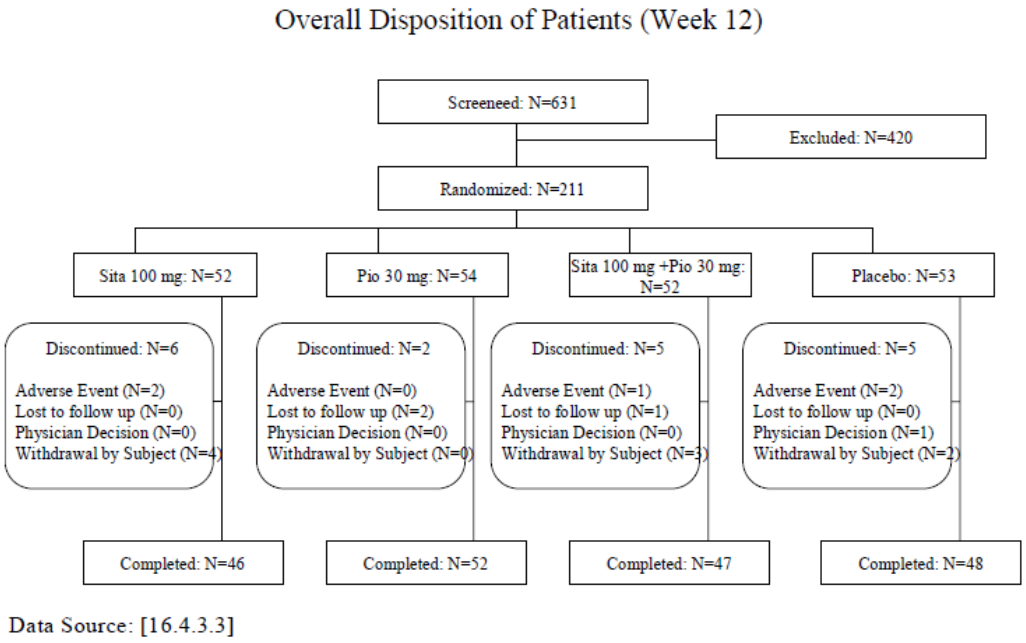


Abbildung 4-39: Flow-Chart zur Studie P061

Tabelle 4-226 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P064

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: **Primär** Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD auf HbA1c verglichen mit Pioglitazon 30 mg QD allein nach 24 Wochen. Hypothese: Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD wird nach 24 Wochen eine größere Reduktion des HbA1c liefern als Pioglitazon 30 mg QD alleine. Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD. Hypothese: Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD wird gut vertragen werden. **Sekundär** Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD auf die Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) nach einer Standardmahlzeit verglichen mit Pioglitazon 30 mg QD alleine nach 24 Wochen. Hypothese: Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD wird nach 24 Wochen eine größere Reduktion der Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) nach einer Standardmahlzeit liefern als Pioglitazon alleine. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) verglichen mit Pioglitazon 30 mg QD alleine nach 24 Wochen. Hypothese: Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD wird nach 24 Wochen eine größere Reduktion der FPG liefern als Pioglitazon 30 mg QD alleine. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD auf FPG verglichen mit Pioglitazon 30 mg QD alleine nach 1 Woche. Hypothese: Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD wird nach 1 Woche eine größere Reduktion der FPG liefern als Pioglitazon 30 mg QD alleine. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD verglichen mit

		Pioglitazon 30 mg QD alleine nach 24 Wochen auf die Veränderung der Fasten- und MTT-Parameter zur Beschreibung der Insulinsekretion/Betazellfunktion (z. B. HOMA-β, insulinogener Index, Verhältnis Proinsulin zu Insulin, Glukose-AUC/Insulin-AUC). Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD auf die Veränderung des HbA1c bei Patienten mit Baseline-HbA1c-Wert < 10 % und Patienten mit Baseline-HbA1c-Wert ≥ 10 % gegenüber den Baseline-Werten verglichen mit Pioglitazon 30 mg QD alleine nach 24 Wochen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 27-wöchige Parallelgruppenstudie (einschließlich einer 1-wöchigen Screening-Phase, einer 2-wöchigen einfach verblindeten Placebo-Run-in-Phase und einer 24-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase). Patienten, die alle Eignungskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1 : 1 zur gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD oder Pioglitazon 30 mg QD als Monotherapie randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Erhöhung der Anzahl der Patienten, die in die Studie randomisiert wurden. Dies ist zur Unterstützung der Einreichung von MK431C erforderlich, um eine angemessene Stichprobengröße für eine vorgeschlagene Studienverlängerung zu liefern, um zusätzliche Sicherheitserfahrungen mit der Kombinationstherapie mit Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD zu erhalten. Die Stichprobengröße wurde von 350 auf 420 Patienten erhöht. Diese Erhöhung der Stichprobengröße wurde gewählt, um sicherzustellen, dass mindestens 100 Patienten pro Gruppe eine vorgeschlagene Verlängerung dieser Studie abschließen. Erhöhung der Stichprobengröße von 420 auf 520 Patienten, um sicherzustellen, dass die Verlängerungsstudie (d. h. MK-0431 P064-10) die angestrebte Stichprobengröße von 315 evaluierbaren Patienten erreicht. Die Aufnahme von 315 Patienten in die Verlängerungsstudie soll evaluierbare Sicherheitsdaten für mindestens 100 Patienten liefern, die die Kombination von Sitagliptin und Pioglitazon für 1 Jahr einnehmen. Die Erhöhung der Aufnahme in die Basisstudie war erforderlich, um den Verlust von ansonsten geeigneten Patienten auszugleichen, die nach Abschluss der Basisstudie aufgrund von Verzögerungen beim Start der Verlängerungsstudie an einer Reihe von Prüfzentren weltweit nicht in die Verlängerungsstudie eintreten konnten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle unten zusammengefassten Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllt haben. Alle Labormessungen mussten nach

	Patienten	Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. Zusammenfassung des Prüfplans: Die Patienten müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können. <u>Bei Visite 1</u> 1. Patient hat T2DM 2. Der Patient ist männlich oder weiblich und am Tag der Unterzeichnung der Einwilligung ≥ 18 Jahre alt. 3. Der Patient ist nicht schwanger und stillt nicht und plant für die Dauer der Studie und der Nachbeobachtungsphase nicht, schwanger zu werden. 4. Der Patient ist ein Mann oder eine Frau, die höchst unwahrscheinlich schwanger wird, was durch die Beantwortung mindestens einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: a. Der Patient ist männlich. b. Der Patient ist eine chirurgisch sterilisierte Frau. c. Der Patient ist eine postmenopausale Frau im Alter von ≥ 45 Jahren mit > 2 Jahren seit der letzten Menstruation. d. Der Patient ist eine nicht sterilisierte prämenopausale Frau und (falls sexuell aktiv) ist bereit, 2 geeignete Verhütungsmethoden anzuwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern (entweder 2 Barrieremethoden oder eine Barrieremethode plus eine hormonelle Verhütungsmethode), bis 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention. Hinweis: Akzeptable Verhütungsmethoden sind: hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar (Intrauterine Device, IUP), Diaphragma mit Spermizid, schwammförmiges Kontrazeptivum, Kondom, Vasektomie. 5. Der Patient versteht die Studienverfahren und stimmt zu, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligung erteilt. <u>Glykämie-Eintrittskriterien</u> 6. Der Patient hat vor dem Screening keine orale antidiabetische Therapie oder Insulintherapie erhalten (außer wie unten und in Abschnitt 2.3 beschrieben) und hat einen HbA1c ≥ 8,0 % und ≤ 12,0 % bei Visite 1/Screening-Visite 1. Hinweis: Patienten können teilnehmen, die in den letzten 2 Jahren eine kumulative AHA-Therapie von < 4 Wochen und in den letzten 4 Monaten keine AHA-Behandlung hatten. <u>Bei Visite 3</u> 7. Der Patient zeigt während des einfach verblindeten Run-in eine Compliance von ≥ 85 % für Placebo, gemessen anhand der am

		Prüfzentrum durchgeführten Tablettenzählung (z. B. für einen Patienten mit einem 14-tägigen Intervall zwischen Visite 2 und Visite 3 mindestens 12 Tabletten eingenommen). **Ausschlusskriterien** Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllten, mussten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. <u>Bei Visite 1</u> Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien 1. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose. 2. Der Patient hat innerhalb von 4 Monaten vor dem Screening eine Therapie mit einem Antidiabetikum (oral oder Insulin) erhalten. 3. Der Patient hat in den vergangenen 2 Jahren eine antidiabetische Therapie für > 4 Wochen erhalten (kumulativ). 4. Der Patient hat eine symptomatische Hyperglykämie, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine sofortige Einleitung einer a antidiabetische Therapie erfordert (d. h. ohne 2-wöchige Run-in-Phase von Diät und Bewegung). Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen. 5. Der Patient befindet sich in einem Gewichtsabnahmeprogramm und nicht in der Erhaltungsphase oder hat innerhalb der vergangenen 8 Wochen eine Gewichtsabnahme-Medikation (z. B. Orlistat oder Sibutramin) begonnen. 6. Der Patient erhielt oder benötigte wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale oder topische Kortikosteroide sind in der Studie erlaubt. 7. Der Patient nimmt ein immunsuppressives/immunmodulierendes Mittel (z. B. Cyclosporin, Methotrexat, Etanercept). 8. Der Patient hat innerhalb von 12 Wochen vor Visite 1/Screening-Visite eine Behandlung mit einem Prüfpräparat erhalten oder nimmt derzeit an einer anderen klinischen Studie (Arzneimittel- oder Nichtarzneimittelstudie) teil. 9. Der Patient hat sich innerhalb der letzten 30 Tage einem chirurgischen Eingriff unterzogen oder hat während der Studie eine größere Operation geplant. Hinweis: Patienten, die sich innerhalb der letzten 30 Tage einem kleinen chirurgischen Eingriff (z. B. nur in Lokalanästhesie) unterzogen und sich vollständig erholt haben, können nur nach Rücksprache mit dem Klinischen Monitor von Merck teilnehmen. 10. Der Patient hat eine Kontraindikation für Pioglitazon, basierend auf der Packungsbeilage des Landes des Prüfzentrums. Begleitkrankheit von Organen und Systemen. 11. Der Patient hat Aspartat-Aminotransferase (AST)- oder Alanin-

		Aminotransferase (AST)-Spiegel > 2 Mal obere Normgrenze (ONG). Hinweis: Patienten, deren Serum-ALT oder -AST diesen Grenzwert überschreitet, können einmalig erneut untersucht werden, wenn der Prüfarzt nicht glaubt, dass der Wert den Status des Patienten widerspiegelt. 12. Der Patient hat eine Vorgeschichte von aktiver Lebererkrankung, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis B oder C oder symptomatischer Gallenblasenerkrankung einschließlich primärer biliärer Zirrhose. 13. Die Nierenfunktion des Patienten gemäß Beurteilung durch Messungen des Zentrallabors wird unten durch eine „Ja"-Antwort auf eine der folgenden Aussagen widergespiegelt: a. Der Patient ist 65 Jahre alt, männlich, und hat ein Serumkreatinin > 2,0 mg/dl (176,8 µmol/l). b. Der Patient ist > 65 Jahre alt, männlich, und hat ein Serumkreatinin > 1,7 mg/dl (150,3 µmol/l). c. Der Patient ist ≤ 65 Jahre alt, weiblich, und hat ein Serumkreatinin > 1,7 mg/dl (150,3 µmol/l). d. Der Patient ist > 65 Jahre alt, weiblich, und hat ein Serumkreatinin > 1,4 mg/dl (123,8 µmol/l). e. Kreatininclearance < 60 ml/min (mittels Cockcroft-Gault-Formel). 14. Der Patient ist HIV-positiv (gemäß Krankengeschichte). 15. Der Patient hat einen Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Wert von < 0,3 µE/ml (0,3 mE/l) oder > 6 µE/ml (6 mE/l)]. 16. Der Patient ist ein Mann mit Hämoglobin < 11 g/dl (110 g/l) oder eine Frau mit Hämoglobin < 10 g/dl (100 g/l). 17. Der Patient weist eine klinisch bedeutsame hämatologische Störung (z. B. aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome, Thrombozytopenie) auf. 18. Der Patient hatte innerhalb der letzten 3 Monate neue oder sich verschlechternde Zeichen oder Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz (unabhängig von der CHI-Klasse bei Diagnosestellung oder zum Zeitpunkt der Verschlechterung) oder hatte innerhalb der letzten 6 Monate eines der Folgenden: a. Akutes Koronarsyndrom (z. B. Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris). b. Koronararterienintervention (Aortokoronarer Bypass [ACB] oder perkutanes transhepatisches Cholangiogramm [PTCA]). c. Schlaganfall oder vorübergehende ischämische neurologische Störung. 19. Der Patient hat eine schwere periphere Gefäßerkrankung (z. B. Claudicatio mit minimaler Aktivität, ein nicht heilendes ischämisches Ulkus oder eine Erkrankung, die wahrscheinlich eine Intervention z. B. mit Bypass oder eine Angioplastie erfordert. 20. Der Patient hat eine kongestiven Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse

		II, III oder IV, wie in Anhang 6.1 des Prüfplans spezifiziert. 21. Der Patient hat eine unzureichend kontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 95 mmHg. Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Die Patienten können ihre Blutdruckmedikation anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn wiederholte Blutdruckmessungen bei Visite 2/Woche -2 nicht mehr die Ausschlusskriterien erfüllen. 22. Der Patient hat nüchtern-TG > 700 mg/dl (7,9 mmol/l). 23. Der Patient hat eine Krankengeschichte mit Malignität. Ausnahmen: (1) Patienten mit adäquat behandeltem nicht-Melanom-Hautkarzinom oder Karzinom-in-situ der Zervix können teilnehmen; (2) Patienten mit anderen Malignitäten, die ≥ 5 Jahre vor dem Screening erfolgreich behandelt wurden, wobei gemäß dem Urteil sowohl des Prüfarztes als auch des behandelnden Arztes eine angemessene Nachuntersuchung keine Hinweise auf ein Wiederauftreten vom Zeitpunkt der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Screenings ergeben hat; und (3) Patienten, die nach der gemeinsamen Meinung des Monitors vom Merck und des Prüfarztes höchstwahrscheinlich während der Dauer der Studie kein Rezidiv erleiden. Patienten mit einer Krankengeschichte mit Leukämie, Lymphom, myeloproliferativer oder myelodysplastischer Erkrankung, malignem Melanom oder Nierenzellkarzinom sind jedoch unabhängig von der Zeit seit der Behandlung nicht für die Studie geeignet, und in solchen Fällen werden keine Ausnahmen gelten. Andere Kriterien: 24. Der Patient hat einen BMI < 20 kg/m2 oder > 43 kg/m2. 25. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 3 Jahren oder ist nicht bereit, sich an Alkoholbeschränkungen zu halten (regelmäßige Einnahme von ≤ 3 Getränken pro Tag und nicht mehr als 14 Getränken pro Woche). Hinweis: Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 3 Jahre, die nach Einschätzung des Prüfarztes ein sehr geringes Rezidivrisiko aufweisen, können aufgenommen werden. 26. Der Patient hat eine andere Erkrankung oder erhält eine Therapie, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des klinischen Monitors von Merck ein Risiko für den Patienten darstellen könnte oder die verursachen könnte, dass die Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten ist. 27. Der Patient hat eingeschränkte mentale Fähigkeiten oder einen anderen Grund, aus dem zu erwarten ist, dass der Patient Schwierigkeiten hat, die Anforderungen der Studie zu erfüllen, einschließlich der Selbstblutzuckermessung (SBGM). 28. Der Patient hat eine Vorgeschichte von wiederholt schlechter Compliance für Medikationen ODER es ist nach Ansicht des

		Prüfarztes nicht wahrscheinlich, dass der Patient in der Lage sein wird, eine konsistent hohe Compliance mit dem Studienarzneimittel während der Studienphase aufrechtzuerhalten. 29. Die Patientin wird erwartungsgemäß innerhalb der geplanten Studiendauer Eizellen spenden. 30. Der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mittels C-Peptid ≤ 0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 1 gemessen werden. <u>Bei Visite 2</u> 31. Der Patient zeigt eine klinisch signifikante Anomalie im Elektrokardiogramm (EKG) oder eine Laborauffälligkeit, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. <u>Bei Visite 3</u> 32. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden entwickelt, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborwertabnormität entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Placebo-Run-in-Phase, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt oder die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. 33. Der Patient hat am Prüfzentrum einen durch Fingerpunktion gewonnenen Nüchtern-Glukosewert von < 130 mg/dl (7,2 mmol/l). Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 3 bis 5 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Glukosemessung durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngsten SBGM-Werte des Patienten widerspiegelt. Die aktuelle Visite sollte in eine ungeplante Visite geändert und der Patient für Visite 3 neu einbestellt werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 3 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden. 34. Der Patient hat eine symptomatische Hyperglykämie, einschließlich Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Schwäche, Müdigkeit oder unerklärlichen Gewichtsverlust, die nach Ansicht des Prüfarztes mit den erhöhten Glukosewerten des Patienten assoziiert waren und wahrscheinlich nicht auf die Einleitung von Diät/Bewegung und der Studientherapie ansprechen. 35. Der Patient hat einen Fingerstich-Glukosewert am Prüfzentrum von > 320 mg/dl (17,8 mmol/l). Hinweis: Bei Patienten, deren Fingerstichglukose bei Nüchternheit am Prüfzentrum bei Visite 3 Tag 1 > 320 mg/dl (17,8 mmol/l) ist, kann bei einer ungeplanten Visite innerhalb von 3 bis 5 Tagen eine wiederholte Bestimmung erfolgen. Die aktuelle Visite sollte in eine

		ungeplante Visite geändert und der Patient für Visite 3 neu einbestellt werden. Erfüllt die wiederholte Fingerstichglukose bei Nüchternheit am Prüfzentrum bei der verschobenen Visite 3 nicht mehr die Ausschlusskriterien, kann der Patient an der Studie teilnehmen. 36. Der Patient hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. Hinweis: Urin-Schwangerschaftstest ist erforderlich, bevor der Patient zugeteilt wird.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	60 Prüfzentren erhielten die EK/IRB-Genehmigung und erhielten die Prüf- und Vergleichsintervention: 13 Prüfzentren in den USA, 20 Prüfzentren in 4 Ländern Europas, 13 Prüfzentren in 5 Ländern Lateinamerikas, 14 Prüfzentren in 4 Ländern im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Prüfintervention** Die Patienten wurden angewiesen, vor dem Frühstück 1 Tablette täglich einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten 1 Sitagliptin 100 mg-Tablette oder 1 passende Placebo-Tablette. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten Die Patienten wurden angewiesen, an den Tagen der Studienvisiten Begleitmedikation gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. **Offene Prüfintervention** Die Patienten wurden angewiesen, vor dem Frühstück 1 Tablette (30 mg/Tag) Pioglitazon täglich einzunehmen. Die Patienten wurden angewiesen, an den Tagen der Studienvisiten Begleitmedikation gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtunge	**Primäre Endpunkte:** - HbA1c **Sekundäre Endpunkte:** - Nüchtern-Plasmaglukose - Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit **Weitere Endpunkte:**

	n, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- HbA1c-Ziele (< 7,0 % und < 6,5 %) - Nüchtern und 120 Minuten nach der Mahlzeit ▪ Glukose ▪ Insulin ▪ Proinsulin ▪ C-Peptid ▪ Verhältnis Proinsulin/Insulin - 120-Minuten-Auslenkung der Glukose nach der Mahlzeit - Gesamt-AUC und AUC der Auslenkung) ▪ Glukose ▪ Insulin ▪ Proinsulin ▪ C-Peptid ▪ Verhältnis Insulin/Glukose ▪ Verhältnis Proinsulin/Insulin - Insulinogener Index - HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI - Lipidparameter ▪ Triglyzeride (TG) ▪ LDL-C ▪ HDL-C ▪ Nicht-HDL-C ▪ Verhältnis TG/HDL ▪ Gesamtcholesterin - Haltbarkeit ▪ HbA1c ▪ FPG - 1,5-Anhydroglucitol - Abbruch - Zeit bis zum Ereignis, alle Patienten, Woche 54 - Notfalltherapie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund der Einschränkungen des zur Unterstützung dieser Studie verwendeten Datenerfassungssystems werden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Beginn an Tag 1 in die Behandlungsphase der Transportdateien des Studiendaten-Tabulationsmodells (SDTM) einbezogen. Um Sicherheitsinformationen basierend auf Daten, die nach der Randomisierung (d. h. nach der ersten Dosis der doppelblinden Prüfintervention) gewonnen wurden, korrekt darzustellen, wurden unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1, für die festgelegt wurde, dass sie vor der ersten Dosis eines doppelblinden Studienarzneimittels (d. h. während der Phase vor der Randomisierung) eingetreten waren, nicht in die Sicherheitsanalyse einbezogen. Der Ausschluss unerwünschter Ereignisse

		von Tag 1 vor der Randomisierung aus der Sicherheitsanalyse wurde im SAP nicht vorgegeben und stellt somit eine Änderung der geplanten Analyse dar. Unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1, für die festgelegt wurde, dass sie vor der ersten Dosis eines doppelblinden Studienarzneimittels eingetreten waren, sind in der Sicherheitsanalyse enthalten. Zudem sind unerwünschte Ereignisse mit Beginn an Tag 1, für die nicht festgelegt werden konnte, ob das Ereignis vor oder nach der ersten Dosis eingetreten war, in der Sicherheitsanalyse enthalten. Alle anderen statistischen Analysen wurden wie in P064-02 und im SAP angegeben durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 520 Patienten in die Basisstudie wird die Randomisierung von ungefähr 259 Patienten zur Kombinationstherapie-Gruppe und 259 Patienten zur Pioglitazon-Monotherapie-Gruppe ergeben. Diese Stichprobengröße wurde gewählt, um ausreichende klinische Sicherheit und Verträglichkeit bei dieser Kombination sowohl für die Basis- als auch für die Verlängerungsstudienphase zu gewährleisten. Unter der Annahme, dass weniger als 10 % der Patienten ohne eine Messung nach der Randomisierung die Studie abbrechen, werden ungefähr 234 Patienten pro Gruppe in die Analyse einbezogen. Die primäre Analyse wird die Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten sein. Bei Verwendung einer Standardabweichung von 1,1 % hat eine Stichprobengröße von 234 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von ungefähr 97 %, um einen wahren Unterschied von 0,4 % in der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten zwischen Sitagliptin und Pioglitazon-Monotherapie festzustellen, für einen zweiseitigen Test mit $\alpha = 0,05$, mit einer halben Breite von 0,2 % um das 95 %-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den Gruppen. Diese Standardabweichung von 1,1 % ist die aus der Phase-III-Studie mit Metformin-Kombination geschätzte Variabilität.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind keine Zwischenanalysen geplant. Nachdem alle Patienten die Basisstudie abgeschlossen (d. h. Woche 24 erreicht) hatten, wurde die Studie dem Personal im Hauptsitz des Sponsors (nicht den Prüfärzten, den Patienten oder den Datenmanagement-Zentren) gegenüber entblindet und analysiert, um den klinischen Studienbericht der Basisstudie für die Einreichung von Zulassungsanträgen vorzubereiten. Die Analysen der Basisstudie überprüften die primären und sekundären Studienhypothesen und wurden daher nicht als Zwischenanalyse betrachtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Alle geeigneten Patienten sollten bei Visite 3/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer (allocation number, AN) erhalten und im Verhältnis 1 : 1 zu Pioglitazon 30 mg QD oder zur gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und

		Pioglitazon 30 mg QD randomisiert werden. Die Zuteilung einer AN erfolgte nur bei Visite 3/Tag 1. Jedem Patienten konnte nur eine AN zugeteilt werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es gab keine Stratifizierung für diese Studie.
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	Alle geeigneten Patienten sollten bei Visite 3/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer (allocation number, AN) erhalten und im Verhältnis 1 : 1 zu Pioglitazon 30 mg QD oder zur gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD randomisiert werden. Die Zuteilung einer AN erfolgte nur bei Visite 3/Tag 1. Jedem Patienten konnte nur eine AN zugeteilt werden. Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von AN zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussahen.
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?	Alle geeigneten Patienten sollten bei Visite 3/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer (allocation number, AN) erhalten und im Verhältnis 1 : 1 zu Pioglitazon 30 mg QD oder zur gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 30 mg QD randomisiert werden. Die Zuteilung einer AN erfolgte nur bei Visite 3/Tag 1. Jedem Patienten konnte nur eine AN zugeteilt werden. Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von AN zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Arzneimittelvorräte identisch aussahen.
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?	g) Ja h) Ja i) Ja Diese Studie folgte dem Merck-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das Merck-Forschungspersonal waren während der Studienphase für die Zuordnung der Patientenbehandlung verblindet.
11b	Falls relevant,	Die Patienten wurden angewiesen, vor dem Frühstück eine Tablette täglich

	Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten 1 Sitagliptin 100 mg-Tablette oder 1 passende Placebo-Tablette. Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten Die Patienten wurden angewiesen, an den Tagen der Studienvisiten nicht-Studienarzneimittel gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Die Population des vollständigen Analysesatzes (Full Analysis Set, FAS) dient als Primärpopulation für alle Wirksamkeitsanalysen. Die FAS-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die während der Basisstudie mindestens eine Dosis der Prüfintervention einnahmen und bei denen eine Baseline-Messung und mindestens eine Messung nach der Behandlung während der Basisstudie durchgeführt wurde. Der Baseline-Wert für alle Wirksamkeitsendpunkte außer denen im Lipidpanel wurden definiert als die Messung bei Visite 3/Woche 0/Tag 1 (Randomisierung). Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde als Baseline-Wert die letzte Messung vor der Randomisierung verwendet, die innerhalb von 17 Tagen nach Studieneinschluss erhoben wurde. Für die Endpunkte im Lipidpanel wurde die Messung bei Visite 1 als Baseline-Messung verwendet, es sei denn, das Ergebnis der geplanten Visite 1 für Triglyzeride war > 700 mg/dl, in diesem Fall wurde die erste Messung der ungeplanten Visite 1 verwendet. Für alle Wirksamkeitsendpunkte wurden die Baseline-Werte als fehlend angesehen, wenn keine Messungen verfügbar waren, die die oben genannten Kriterien erfüllen. Für HbA1c, 2-Stunden-PMG und FPG wurde eine Population von Absolventen als sekundäre Analysepopulation verwendet. Für Analysen in der Population der Absolventen wurden alle Patienten, die eine Baseline-Messung und eine Messung im Bereich der Tage aufwiesen, die Woche 24 zugeschrieben wurden, in die Analyse einbezogen. Für Analysen, die die Population der Absolventen verwendeten, wurden keine fehlenden Daten imputiert. Im SAP wurden Details zur Aufteilung und Zuordnung von Tagen zu „Wochen“ angegeben. Gemäß SAP wurde ein Patient basierend auf dem Vorliegen einer Messung, die nach einer bestimmten Dauer in der Behandlungsphase stattfindet, als Absolvent definiert, unabhängig davon, ob der Patient alle Studienvisiten gemäß Prüfplan absolviert hatte. Alle wesentlichen Unterschiede zwischen den Schlussfolgerungen basierend auf der FAS-Population und der Population der Absolventen mussten untersucht werden.

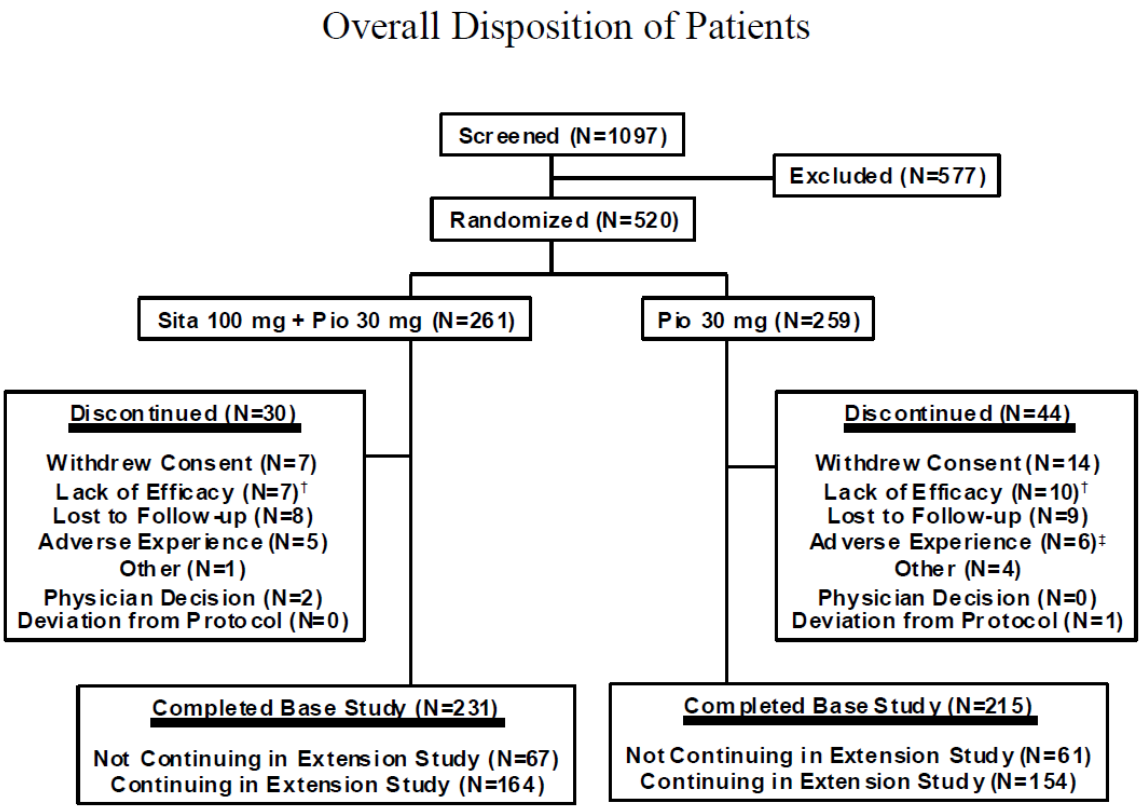
		Um die primäre Hypothese zu adressieren, wurde die mittlere HbA1c-Veränderung durch die Kombination der Behandlung mit Sitagliptin und Pioglitazon gegenüber den Baseline-Werten in Woche 24 mit der der Pioglitazon-Monotherapie verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) der Behandlungsgruppen mit Kombination und Monotherapie, wie sie durch die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete einen Begriff für die Behandlung und eine Kovariate für den Baseline-HbA1c-Wert. Alle anderen kontinuierlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte, mit Ausnahme von Triglyzeriden, wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitswert als Kovariate ersetzt wurde. Die Analyse der Triglyzeride, die typischerweise die Normalitätsannahme des ANCOVA verletzen, verwendete ein nicht-parametrisches ANCOVA-Modell, das auf Tukeys normalisierten Rängen bei der Veränderung gegenüber den Baseline-Werten in Woche 24 basiert. Dieses Modell hatte die gleichen Terms wie das primäre ANCOVA-Modell. Für den Fall, dass für den primären Endpunkt größere Ausreißer oder Heterogenität der Varianzen beobachtet wurden, sollte ein robuster M-Schätzungsansatz für dasselbe ANCOVA-Modell oder ein parametrisches ANCOVA-Modell unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen innerhalb der Gruppen verwendet werden, um Schlussfolgerungen aus der primären Analyse zu bestätigen. Zur Unterstützung der sekundären Zielsetzung, den Effekt der gleichzeitigen Verabreichung verglichen mit der Pioglitazon-Monotherapie auf die Veränderung gegenüber dem Baseline-HbA1c-Wert bei Patienten mit Baseline-HbA1c-Werten < 10 % und Patienten mit Baseline-HbA1c-Werten ≥ 10 % zu beurteilen, wurde das unter der Überschrift Subgruppenanalyse in Abschnitt 9.7.3 des CSR beschriebene Modell verwendet. Eine Analyse des Anteils der Personen, die die HbA1c-Ziele in Woche 24 erreichten (< 7,0 % als primär; < 6,5 % als sekundär), wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells zum Vergleich der gleichzeitigen Verabreichung gegenüber der Pioglitazon-Monotherapie durchgeführt. Dieses Modell enthielt die gleichen Terme wie das primäre ANCOVA-Analysemodell. Für Mahlzeittoleranz-Daten wurden zusätzlich zu den ANCOVA-Analysen der Veränderung gegenüber der Baseline deskriptive Statistiken bei 0, 30 und 120 Minuten nach dem MMT angegeben und aufgetragen, um die Reaktionsprofile darzustellen. Eine Time-to-Discontinuation-Analyse wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Schätzungen der Time-to-Discontinuation-Verteilung für

		jeden Behandlungsarm wegen mangelnder Wirksamkeit durchgeführt, und Log-Rank-Tests, um die gleichzeitige Verabreichung gegenüber der Pioglitazon-Monotherapie zu vergleichen. **Sicherheitsanalysen** Analysen der Sicherheit basierten auf der APaT-Population. Die APaT-Population umfasste alle randomisierte Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studientherapie erhalten hatten. Die Patienten wurden nach ihrer randomisierten Behandlungsgruppe gezählt, es sei denn, sie nahmen während der gesamten Dauer der Studie unterschiedliches klinisches Material ein. Für Analysen auf der Grundlage von Labormessungen war mindestens ein Labortest nach Studienbeginn für die Aufnahme in die APaT-Population erforderlich. Bei der Beurteilung der Veränderung gegenüber den Baseline-Werten war auch eine Baseline-Messung erforderlich. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung der Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht und Vitalzeichen. Die Prüfärzte beurteilten die EKG-Tracings vor Ort und berichteten über alle damit verbundenen unerwünschten Ereignisse. Die Analyse der Sicherheitsparameter folgte einem mehrstufigen Ansatz. Für die klinischen unerwünschten Ereignisse der Stufe 1 (Hypoglykämie, ausgewählte gastrointestinale Nebenwirkungen) und das Körpergewicht lieferten Inferenztests statistische Signifikanzniveaus für Vergleiche zwischen Gruppen. Inferentielle Vergleiche der Anteile der Patienten wurden unter Verwendung von Fishers Exakt-Test- und Konfidenzintervallen für die Unterschiede zwischen den Gruppen mithilfe der Wilson-Score-Methode durchgeführt. Für andere unerwünschte Ereignisse (nicht in Stufe 1) und vordefinierte Grenzen der Veränderung (PDLC) von Laborparametern wurden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen angegeben, wenn mindestens 4 Patienten das Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe erlebten; ansonsten wurden nur tabellarische Zusammenfassungen erstellt. Zusammenfassende Statistiken und Diagramme der mittleren Veränderung oder prozentualen Veränderung gegenüber den Baseline-Werten über die Zeit für kontinuierliche Laborwerte und Vitalzeichen werden angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Subgruppenanalysen für die primäre Wirksamkeitsvariable (d. h. Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten in Woche 24) wurden durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungswirkungen über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent waren. Die folgenden Faktoren wurden für die Untersuchung im SAP spezifiziert. - Baseline-HbA1c: > oder ≤ Median, und nach Kategorien: < 9 %, ≥ 9 % bis < 10 %, ≥ 10 bis < 11 %, und ≥ 11 %

		- Geschlecht - Ethnische Abstammung - Alter: > oder < medianes Alter, und nach Kategorien: < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre - Body-Mass-Index zu Studienbeginn > oder ≤ Median - Dauer des Diabetes: > oder ≤ mediane Dauer des Diabetes zu Studienbeginn Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, die Subgruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-HbA1c-Wert. (Bei Subgruppenanalysen basierend auf den Baseline-HbA1c-Subgruppen wurde der Begriff des kontinuierlichen Baseline-HbA1c-Wertes nicht in das Modell aufgenommen, um Redundanz mit dem Subgruppen-Begriff zu vermeiden). Die Mittel der kleinsten Quadrate (LS) innerhalb der Untergruppen und 95 %-KI auf den Unterschieden zwischen den Behandlungen in den LS Mittelwerten innerhalb der Ebenen des Subgruppenfaktors wurden berechnet und grafisch dargestellt. Zusammenfassende Statistiken (n, Mittelwert und 95 %-KI) wurden für jede der Subgruppen nach Behandlungsgruppe angegeben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Sitagliptin + Pioglitazon:** a) 261 b) 261 c) 251 **Pioglitazon:** a) 259 b) 259 c) 246
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin + Pioglitazon:** Abgebrochen n = 30 Einwilligung zurückgezogen n = 7 Mangelnde Wirksamkeit n = 7 Lost-to-Follow-up n = 8

		Unerwünschtes Ereignis n = 5 Sonstiges n = 1 Arztentscheidung n = 2 Prüfplanabweichung n = 0 **Pioglitazon:** Abgebrochen n = 44 Einwilligung zurückgezogen n = 14 Mangelnde Wirksamkeit n = 10 Lost-to-Follow-up n = 9 Unerwünschtes Ereignis n = 6‡ Sonstiges n = 4 Arztentscheidung n = 0 Prüfplanabweichung n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPI): 01. Februar 2007 Datum des Studienendes (LPO): 28. Juni 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



† Includes patients not meeting the progressively stricter protocol-specified glycemic criteria and/or not meeting the investigator's expectations of glycemic improvement.

‡ Patient AN 67479 in the pioglitazone monotherapy group completed the base study and continued in the extension study. As such, this patient is counted as completed in Figure 10-1 above. This patient later discontinued due to adverse experiences of increased ALT and AST in the extension study; the onset for both adverse experiences was the last visit in the base study (Visit 8/Week 24). Therefore, in the Safety Analysis Section (Section 12), this patient is counted as discontinued due to an adverse experience.

Abbildung 4-40: Flow-Chart zur Studie P064

Tabelle 4-227 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P066

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Zielsetzungen:</u>** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: **Primär:** <u>Nach 32 Wochen:</u> (1) Beurteilung der Wirksamkeit einer festen Dosiskombination von Sitagliptin/Metformin (Sita/Met-FDC; MK-0431A) 50/1000 mg BID verglichen mit der Wirksamkeit von Pioglitazon 45 mg QD auf A1C (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID und von Pioglitazon 45 mg QD **Sekundäre Wirksamkeit:** <u>Nach 1 Woche:</u> (1) Beurteilung der Wirksamkeit von Sita/Met-FDC 50/500 mg BID verglichen mit Pioglitazon 30 mg QD auf FPG <u>Nach 32 Wochen:</u> (2) Beurteilung der Wirksamkeit von Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID verglichen mit Pioglitazon 45 mg QD auf die postprandiale Glukose (PPG) zum Zeitpunkt von 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit (3); Beurteilung des Anteils der Patienten, die eine Notfalltherapie mit Zugabe einer Behandlung mit Sitagliptin benötigen, im Vergleich zu Placebo (3) Beurteilung der Wirksamkeit von Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID verglichen mit Pioglitazon 45 mg QD auf FPG (4) Beurteilung der Wirksamkeit von Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID verglichen mit Pioglitazon 45 mg QD auf den prozentualen Anteil der Patienten, die die Glykämieziele erreichen (A1C < 7,0 %, < 6,5 %) (5) Beurteilung der Wirksamkeit von Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID verglichen mit Pioglitazon 45 mg QD auf Indizes, die die Insulinsekretion einschließlich Glukoseprofile, Insulin und insulinogenen Index nach einer Standardmahlzeit sowie auf das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin und HOMA-β im Nüchternzustand (6) Beurteilung der Wirksamkeit von Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID verglichen mit Pioglitazon 45 mg QD auf Serumlipide einschließlich Gesamtcholesterin (Gesamt-C), LDL-Cholesterin (LDL-C), Triglyceride (TG) und Lipoprotein-Cholesterin hoher Dichte (HDL-C) **Sekundäre Sicherheit:** <u>Nach 32 Wochen:</u> (1) Beurteilung der Wirksamkeit von Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID verglichen mit Pioglitazon 45 mg QD auf das Körpergewicht **<u>Hypothesen:</u>**

		Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: **Primär**: Nach 32 Wochen: (1) Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID wird den A1C-Wert (mittlere Veränderung gegenüber den Baseline-Werten) mehr als Pioglitazon 45 mg QD senken (2) Nach 32 Wochen wird Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID gut vertragen **Sekundäre Wirksamkeit:** Nach 1 Woche: (1) Sita/Met-FDC 50/500 mg BID wird eine stärkere FPG-Reduktion als Pioglitazon 30 mg bewirken Nach 32 Wochen: (2) Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID führt zu einer größeren Reduktion der PPG zum Zeitpunkt von 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit gegenüber den Baseline-Werten als Pioglitazon 45 mg QD (3) Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID führt zu einer größeren Reduktion der FPG gegenüber den Baseline-Werten als Pioglitazon 45 mg QD (4) Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID führt zu einem größeren prozentualen Anteil an Patienten, die ein A1C < 7,0 % erreichen, als Pioglitazon 45 mg QD **Sekundäre Sicherheit:** Nach 32 Wochen: (1) Pioglitazon 45 mg QD führt zu einer Zunahme des Körpergewichts (mittlere Veränderung gegenüber den Baseline-Werten) im Vergleich zur Wirksamkeit von Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID auf das Körpergewicht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, mit einem aktiven Vergleichspräparat (Pioglitazon) kontrollierte Studie. Die Studie dauerte für jeden Patienten bis zu 35 Wochen (mit 11 Visiten). Dies beinhaltete eine Screening-Visite, eine zweiwöchige einfach verblindete Run-in-Phase und eine 32-wöchige doppelblinde aktive Behandlungsphase.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Änderung P066-01:** Die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase wurde von 26 auf 32 Wochen erhöht. **Änderung P066-02:** Der aktive Komparator Rosiglitazon wurde durch Pioglitazon ersetzt
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilzunehmen. Die wichtigsten Einschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst. Alle Labormessungen mussten nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. <u>Bei Visite 1/Screening-Visite</u> a. Patient hat T2DM b. Der Patient ist bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt c. Der Patient hat einen A1C von ≥ 7,5 und ≤ 12 % bei Visite 1 d. Der Patient ist nicht vorbehandelt (keine AHA-Therapie für mindestens 3 Monaten vor der Screening-Visite/Visite 1 und nicht mehr als 4 Wochen kumulative AHA-Therapie in den letzten 3 Jahren). **Ausschlusskriterien** Patienten, die ein Ausschlusskriterium erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst. <u>Bei Visite 1</u> <u>Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien</u> a. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose <u>Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen</u> c. Überempfindlichkeit oder Kontraindikation für Biguanid-Medikation (d. h. Metformin), Pioglitazon-HCl (d. h. ACTOS®) oder andere Thiazolidinedion-Medikation f. Der Patient wurde zuvor klinisch mit Sitagliptin, Vildagliptin oder Exenatid behandelt oder war zuvor in einer klinischen Studie und erhielt einen DPP-4-Hemmer oder ein Inkretin-Mimetikum. j. Der Patient benötigt eine Therapie mit CYP2C8-Inhibitoren (wie Gemfibrozil) oder CYP2C8-Induktoren (wie Rifampicin) <u>Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten</u> cc. Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-228 Tabelle 4-228 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
Laboratory Exclusion Criteria
<table>
<tr><th>Parameter[1]</th><th>Population (if applicable)</th><th>Study Limit for Exclusion</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Creatinine[2]</td><td>Male</td><td>≥1.4 mg/dL (124 µmol/L)</td></tr>
<tr><td>Female</td><td>≥1.3 mg/dL (115 µmol/L)</td></tr>
<tr><td>Estimated Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault formula)[2,3]</td><td></td><td><60 mL/min</td></tr>
<tr><td>ALT</td><td></td><td>>2 times ULN</td></tr>
<tr><td>AST</td><td></td><td>>2 times ULN</td></tr>
<tr><td>TSH[4]</td><td></td><td>Outside Normal Range</td></tr>
<tr><td>TG[5]</td><td></td><td>>500 mg/dL (5.65 mmol/L)</td></tr>
<tr><td>Hemoglobin</td><td></td><td>Below Normal Range</td></tr>
</table>
[1] If screening labs are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.
[2] Patients whose serum creatinine does *not* meet the exclusion criteria, but whose estimated creatinine clearance is <60 mL/min but ≥50 mL/min, may have a measured creatinine clearance (i.e., based upon a 24-hour urine collection). After consultation with and approval by the Merck Clinical Monitor, these patients may be eligible if their *measured* creatinine clearance is ≥60 mL/min.
[3] Either elevated creatinine or decreased estimated creatinine clearance meets the exclusion criteria.
[4] Patients with abnormal TSH may be re-screened after they have been on a stable thyroid replacement regimen for at least 5 weeks prior to **Visit 1**.
[5] Patients with elevated TG may have lipid-modifying medication initiated or adjusted and continue in the study, if a repeat measurement no longer meets exclusion criteria. **NOTE:** Patients must be on a stable lipid-modifying medication regimen for the 4 weeks prior to **Visit 3/Day 1**.

<u>Bei Visite 2</u>
dd. Der Patient hat eine symptomatische Hyperglykämie, die einen sofortigen Beginn der antidiabetische Therapie erfordert ***<u>oder</u>*** einen FPG-Wert, der konsistent (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 320 mg/dl (17,76 mmol/l) ist und nach Meinung des Prüfarztes wahrscheinlich nicht auf Intervention durch Diät und Bewegung reagiert
<u>Bei Visite 3</u>
gg. Der Patient hat einen Fingerstich-Glukosewert am Prüfzentrum von < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 320 mg/dl (17,8 mmol/l)
</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>74 Prüfzentren erhielten die zustimmende Bewertung durch die EK/das IRB und erhielten klinisches Material: 19 Prüfzentren in den USA, 31 Prüfzentren in Europa und 24 Prüfzentren im Rest der Welt</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Doppelblinde Prüfintervention
Basierend auf ihrer Zuteilung hatten die Patienten entweder die feste Dosiskombination von Sitagliptin plus Metformin und das passende Placebo für Pioglitazon oder Pioglitazon und das passende Placebo für die feste Dosiskombination von Sitagliptin plus Metformin eingenommen.
Aufdosierung der doppelblinden Prüfintervention
Die Anfangsdosis der Sita/Met-FDC war 50/500 mg zweimal täglich, die dann über 4 Wochen auf eine Dosis von 50/1000 mg, verabreicht zweimal täglich über 4 Wochen, aufdosiert wurde (Sita/Met-FDC-Dosis erhöht auf 50/500 mg morgens und 50/1000 mg abends in Woche 2, und dann in Woche 4 auf 50/1000 mg zweimal täglich). Die Anfangsdosis von Pioglitazon war 30 mg einmal täglich, die in Woche 4 auf 45 mg einmal täglich erhöht wurde. Patienten, die nicht als klinisch geeignet angesehen wurden, den Aufdosierungsplan einzuhalten (z. B. aufgrund einer inadäquaten GI-Toleranz oder aufgrund von Ödemen), mussten aus der</td></tr>
</table>

Studie genommen werden. Patienten, die die im Prüfplan spezifizierte endgültige Titrationsdosis erreicht hatten und diese Dosis nicht vertrugen, mussten aus der Studie genommen werden. Patienten, die während der Studie die im Prüfplan spezifizierten hyperglykämischen Abbruchkriterien erfüllten, mussten aus der Studie genommen werden. Der Aufdosierungszeitplan während der doppelblinden Behandlungsphase ist in Tabelle 4-229 gezeigt:

Tabelle 4-229 (Anhang): Aufdosierungszeitplan während der doppelt verblindeten Studienphase

Double-blind Treatment Period Drug Titration Schedule

	Sita/Met FDC Treatment Arm	Pioglitazone 45 mg q.d.	Total Number of Tablets or Tablets/Day
Starting Dose Day 1 (Visit 3)	- Sita/Met FDC 50/500 mg b.i.d. (1 tablet with morning meal and 1 tablet with evening meal) - 1 placebo tablet matching Pioglitazone 30 mg q.d. (1 tablet in the morning)	- Pioglitazone 30-mg tablet q.d. (1 tablet in the morning) - Placebo tablet matching Sita/Met FDC 50/500 mg b.i.d. (1 tablet with morning meal and 1 tablet with evening meal)	3 tablets
Up-titration at Week 2 (Visit 5)	- Sita/Met FDC 50/500-mg tablet with morning meal + MK-0431A 50/1000-mg tablet with evening meal - 1 placebo tablet matching Pioglitazone 30 mg q.d. (1 tablet in the morning)	- Pioglitazone 30-mg tablet q.d. (1 tablet in the morning) - Placebo tablets matching MK-0431A 50/500-mg tablet with morning meal and Sita/Met FDC 50/1000-mg tablet with evening meal	3 tablets
Final up-titration at Week 4 (Visit 6)	- Sita/Met FDC 50/1000 mg b.i.d. (1 tablet with morning meal and 1 tablet with evening meal) - Placebo tablet matching Pioglitazone 45 mg q.d. (1 tablet in the morning)	- Pioglitazone 45 mg (1 tablet in the morning) - Placebo tablets matching Sita/Met FDC 50/1000 mg b.i.d. (1 tablet with morning meal and 1 tablet with evening meal)	3 tablets

Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisite für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung aussetzen. Sie mussten außerdem angewiesen werden, die nicht zur Studie gehörende Begleitmedikation an den Tagen der Studienvisite gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen.

Visiten mit Mahlzeittoleranztest (MTT)

Patienten, die sich bei Visite 3/Tag 1/Woche 0, Visite 11/Woche 32 und bei der Visite zum Studienabbruch (der vor oder bei Visite 11/Woche 32 stattfand und bei dem der Patient noch die Prüfintervention nahm) einem MTT unterzogen, mussten ihre doppelblinde Prüfintervention als eine beobachtete Dosis genau 30 Minuten vor der Einnahme der Standardmahlzeit für den MTT einnehmen.

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	**<u>Primärer Endpunkt</u>** - Veränderung des A1C (%) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten **<u>Sekundäre Endpunkte</u>**

	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- Veränderung der Nüchternplasmaglukose (mg/dl) in Woche 1 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung der Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (mg/dl) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten **<u>Weitere Endpunkte</u>** - Veränderung des Nüchternseruminsulins (µIE/ml) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des Nüchternserumproinsulins (pmol/l) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des Verhältnisses von Nüchternproinsulin (pmol/l) zu Insulin (pmol/l) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des HOMA-β in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des HOMA-IR in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des QUICKI in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Drei-Punkte-Mahlzeit-Toleranz-Test zu Studienbeginn und Mittel des Serumproinsulins (pmol/l) (± SE) in Woche 32 - Veränderung des Insulins 2 Stunden nach der Mahlzeit (µIE/ml) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des Serumproinsulins 2 Stunden nach der Mahlzeit (pmol/l) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des Proinsulins 2 Stunden nach der Mahlzeit (pmol/l) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung der Gesamt-AUC (mg/h/dl) für Glukose in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung der inkrementellen AUC (mg/h/dl) für Glukose in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung der Gesamt-AUC (µIE/h/ml) für Insulin in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung der inkrementellen AUC (µE/h/ml) für Insulin in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung der Gesamt-AUC (pmol Proinsulin/h/l) für Proinsulin in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung der inkrementellen AUC (pmol Proinsulin/h/l) für Proinsulin in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des Verhältnisses der Gesamt-AUC für Proinsulin zur Gesamt-AUC für Insulin in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des Verhältnisses der inkrementellen AUC für Proinsulin zur inkrementellen AUC für Insulin in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Veränderung des insulinogenen Index (µIE/ml pro mg/dl) in

		Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dl) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Prozentuale Veränderung der Triglyceride (mg/dl) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Prozentuale Veränderung des HDL-C (mg/dl) in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten - Prozentuale Veränderung des LDL-C (mg/dl) gegenüber den Baseline-Werten in Woche 32 Sicherheitsendpunkte, die die Sekundärhypothese unterstützen: Beurteilung des Körpergewichts. Weitere Sicherheitsbeurteilungen umfassten die Erhebung unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchung und Vitalzeichen sowie Laboruntersuchungen zur Sicherheit.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	An den im SAP beschriebenen Analysen wurden keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Etwa 466 Patienten werden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhalten Sita/Met-FDC oder Pioglitazon. Für die primäre Wirksamkeitshypothese wird Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID. mit Pioglitazon 45 mg QD in Bezug auf die Veränderung des A1C in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten verglichen. Unter Berücksichtigung des Ausscheidens von Patienten ohne Erfassung einer Messung unter Behandlung werden etwa 210 Patienten pro Gruppe in die Analyse aufgenommen. Unter Verwendung einer Standardabweichung von 1,1 % erreicht die geplante Stichprobengröße von 210 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 90 % für den Nachweis eines wahren Unterschieds von 0,35 % in der mittleren Veränderung des A1C zwischen Sita/Met-FDC und Pioglitazon gegenüber den Baseline-Werten in einem zweiseitigen Test bei $\alpha = 0,05$ mit einer Halbbreite von 0,21 % um das 95 %-Konfidenzintervall (KI) für den Unterschied zwischen den Gruppen. Die SD von 1,1 % ist die Variabilität, geschätzt basierend auf Daten in Woche 24 der Phase-III-Studie der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin (MK-0431 P036). Die nachweisbare Effektgröße von 0,35 % basiert auf Schätzungen in einer nicht vorbehandelten Patientenpopulation aus PN036 und veröffentlichten Pioglitazon-Ergebnissen. Bei Verwendung einer Standardabweichung (SD) von 34 mg/dl hat eine Stichprobengröße von 210 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 90 % (80 %), um einen wahren Unterschied von 10,8 (9,3) mg/dl in der mittleren Veränderung der FPG in Woche 1 gegenüber den Baseline-Werten nachzuweisen. Bei Verwendung einer Standardabweichung (SD) von 62 mg/dl hat eine Stichprobengröße von 210 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 90 % (80 %), um einen wahren Unterschied von 19,7 (17,0) mg/dl in der mittleren Veränderung der 2-Stunden-PMG in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten nachzuweisen. Bei Verwendung einer

		Standardabweichung (SD) von 45 mg/dl hat eine Stichprobengröße von 210 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 90 % (80 %), um einen wahren Unterschied von 14,3 (12,3) mg/dl in der mittleren Veränderung der FPG in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten nachzuweisen. Unter der Annahme einer Rate von 33,0 % für Pioglitazon erreicht eine Stichprobengröße von 210 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 90 % (80 %), um einen wahren Unterschied von 16 % (14 %) im prozentualen Anteil der Patienten mit A1C < 7,0 % in Woche 32 zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachzuweisen (α = 0,05, zweiseitig).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Sobald ein Patient alle Aufnahmekriterien erfüllte, war er für die Randomisierung geeignet. Bei der Randomisierung musste den geeigneten Patienten die nächste sequenzielle Zuteilungsnummer (AN) gemäß dem bei Visite 3/Tag 1 verfügbaren Zuteilungsplan zugeordnet werden, und sie waren in eine von zwei aktiven Behandlungsgruppen zu randomisieren: (1) Sita/Met FDC oder (2) Pioglitazon in einem Verhältnis von 1 : 1.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde basierend auf einem computergenerierten Zuteilungsplan mit einer Blockgröße von vier durchgeführt.
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	Bei der Randomisierung musste den geeigneten Patienten die nächste sequenzielle Zuteilungsnummer (AN) gemäß dem bei Visite 3/Tag 1 verfügbaren Zuteilungsplan zugeordnet werden, und sie waren in eine von zwei aktiven Behandlungsgruppen zu randomisieren: (1) Sita/Met-FDC oder (2) Pioglitazon in einem Verhältnis von 1 : 1. Jedem Patienten durfte nur eine Zuteilungsnummer zugeordnet werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Bei der Randomisierung musste den geeigneten Patienten die nächste sequenzielle Zuteilungsnummer (AN) gemäß dem bei Visite 3/Tag 1 verfügbaren Zuteilungsplan zugeordnet werden, und sie waren in eine von zwei aktiven Behandlungsgruppen zu randomisieren: (1) Sita/Met-FDC oder (2) Pioglitazon in einem Verhältnis von 1 : 1. Jedem Patienten durfte nur eine Zuteilungsnummer zugeordnet werden.

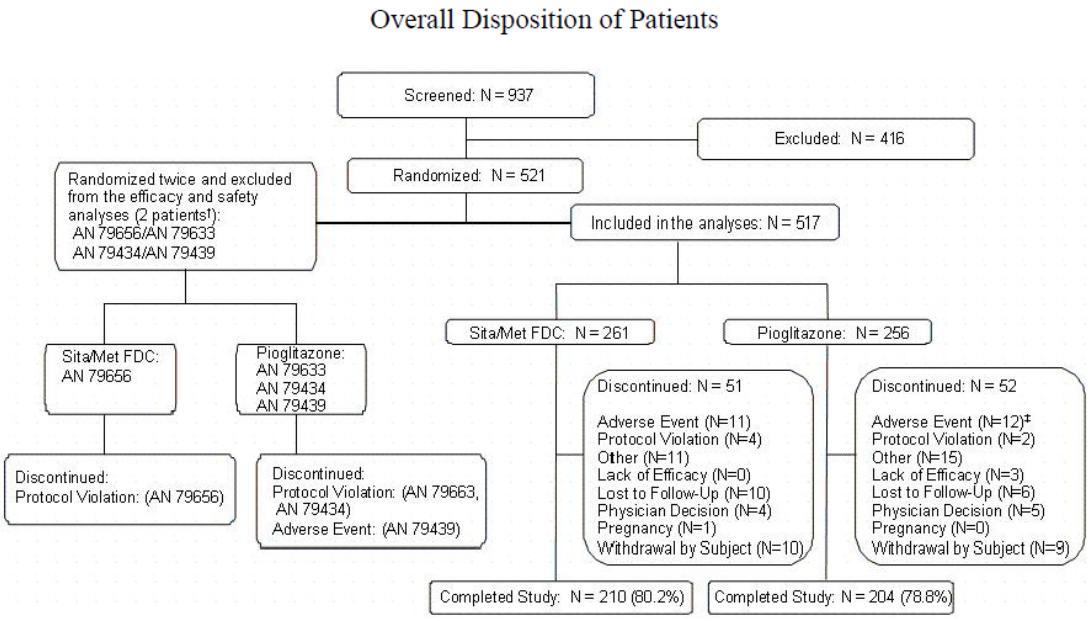
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Das Forschungspersonal von MSD blieb während seiner Prüfung bis zum Abschluss von Woche 32 der Studie, der internen Überprüfung der Woche 32-Daten auf Patientenebene und dem Einfrieren der Daten für die individuelle Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Prüfärzte und Patienten sollten für die Behandlungszuordnung verblindet bleiben, bis alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten. Die Verblindung erfolgte durch die zufällige Zuteilung von Zuordnungsnummern (allocation numbers, AN) zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Arzneimittelvorräte identisch aussahen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sita/Met-FDC (Sitagliptin 50 mg/Metformin 500 mg oder Sitagliptin 50 mg/Metformin 1000 mg) mit passendem Placebo und Pioglitazon mit passendem Placebo wurden als orale Tabletten geliefert. Die Dosis für MK-0431A betrug 50/500 mg BID ab Visite 3/Tag 1 und wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen auf 50/1000 mg BID erhöht. Die Dosis für Pioglitazon betrug 30 mg QD ab Visite 3/Tag 1 und wurde bei Visite 6/Woche 4 auf 45 mg QD erhöht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Die Population des vollständigen Analysesatzes (*Full Analysis Set*, FAS) diente als Primärpopulation für alle Wirksamkeitsanalysen. Die FAS-Population wurde für jeden Endpunkt getrennt definiert. Ein Modell zur Analyse der Kovarianz (ANCOVA) wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen für die kontinuierlichen Wirksamkeitsparameter zu vergleichen, mit Konzentration auf die Veränderung in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten. Die Analysen wurden für Baseline-Werte angepasst. Die primäre Hypothese bezüglich der Überlegenheit von Sita/Met-FDC 50/1000 mg BID gegenüber Pioglitazon 45 mg QD bei der Verringerung von A1C in Woche 32 wurde mit dem statistischen Test aus dem ANCOVA-Modell beurteilt. Der primäre Ansatz zur Ergänzung fehlender Daten war die Last-Observation-Carried-Forward(LOCF)-Methode. Die sekundären Hypothesen bezüglich der Überlegenheit von Sita/Met FDC gegenüber Pioglitazon bei der Reduktion der 2-Stunden-PMG und FPG in Woche 32 sowie bei der Reduktion der FPG in Woche 1 wurden unter Verwendung der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode beurteilt, wobei die relevante Baseline-Wirksamkeit als Kovariate

		verwendet wurde. Die sekundäre Hypothese bezüglich des A1C-Ziels von < 7,0 % in Woche 32 wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells analysiert, das den A1C-Wert zu Studienbeginn adjustierte. Die obigen Tests wurden bedingt in der folgenden Reihenfolge durchgeführt: der primäre Hypothesentest, gefolgt von sekundären Hypothesentests für 2-Stunden-PMG in Woche 32, FPG in Woche 1 und A1C-Ziel (< 7 %), und zwar so, dass jeder nachfolgende Test nur durchgeführt wurde, wenn das Erfolgskriterium ($\alpha = 0,05$, zweiseitig) für den vorherigen Test erfüllt war. Es wurde erwartet, dass insgesamt 466 Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert wurden und Sita/Met-FDC oder Pioglitazon erhielten. Diese Stichprobengröße wurde gewählt, um ausreichende Erkenntnisse zur klinischen Sicherheit und Verträglichkeit dieser Kombination zu gewinnen. Unter Berücksichtigung des Ausscheidens von Patienten ohne Erfassung einer Messung unter Behandlung wurde erwartet, dass etwa 210 Patienten pro Behandlungsgruppe für die Analyse zur Verfügung stehen. Die primäre Analyse war die Veränderung des A1C gegenüber den Baseline-Werten. Unter Verwendung einer Standardabweichung von 1,1 % erreichte die geplante Stichprobengröße von 210 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 90 % für den Nachweis eines wahren Unterschieds von 0,35 % in der mittleren Veränderung des A1C gegenüber den Baseline-Werten in einem zweiseitigen Test bei $\alpha = 0,05$ mit einer Halbbreite von ungefähr 0,21 % um das 95 %-KI für den Unterschied zwischen den Gruppen. **Sicherheitsanalysen** Die All-Patients-as-Treated (APaT)-Population wurde für die Analyse der Sicherheitsdaten in dieser Studie verwendet. Die APaT-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhielten. Bei der Beurteilung der Veränderung gegenüber den Baseline-Werten war auch eine Baseline-Messung erforderlich. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung der Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht und Vitalzeichen. Die Analyse der Sicherheit folgte einem mehrstufigen Ansatz. Für vordefinierte Sicherheitsendpunkte der Stufe 1, einschließlich Körpergewicht, Hypoglykämie, Ödem und ausgewählte gastrointestinale Ereignisse (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe), ergaben Inferenztests statistische Signifikanzniveaus für Vergleiche zwischen den Gruppen. Die Methode von Miettinen und Nurminen (M&N) wurde verwendet, um das 95 %-KI und den p-Wert für den Unterschied zwischen den Gruppen im Verhältnis zu berechnen. Das Körpergewicht wurde unter Verwendung des ANCOVA-Modells bewertet, das einen Term für die Behandlung und das Körpergewicht zu Studienbeginn als Kovariate enthielt. Für andere unerwünschte Ereignisse (nicht in Stufe 1) und vordefinierte Grenzen der Veränderung von Laborvariablen wurden zusammenfassende Tabellen und 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen festgelegt, wenn mindestens 4 Patienten das Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe erlebten; ansonsten wurden nur tabellarische

		Zusammenfassungen erstellt. Für kontinuierliche Sicherheitsparameter außer dem Körpergewicht wurden für jede Behandlungsgruppe zusammenfassende Statistiken tabellarisch dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (d. h. Veränderung des A1C in Woche 32 gegenüber den Baseline-Werten) durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungseffekte über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent waren. Die wichtigsten Untergruppen wurden wie folgt definiert: - Baseline-A1C: > oder ≤ Median - Alterskategorie: ≥ 65 oder < 65 , und > oder ≤ Median - Geschlecht (weiblich oder männlich) - Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) - Ethnische Zugehörigkeit (Hispanier oder Latino, Nichthispanier oder Nichtlatino) - Baseline-Body-Mass-Index (> Median oder ≤ Median) Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, die Untergruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-A1C-Wert. Wenn der Subgruppen-Faktor durch den Baseline-A1C-Wert definiert wurde, wurde der A1C-Baseline-Term nicht in das Modell aufgenommen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Ablaufdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Sitagliptin/Metformin-FDC: a) 262 b) 261 c) 253 Pioglitazon: a) 259 b) 256 c) 246
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	**Sitagliptin/Metformin-FDC:**

	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Abgesetzt: n = 51 1. Unerwünschtes Ereignis n = 11 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 0 3. Lost-to-Follow-up n = 10 4. Sonstiges n = 11 5. Prüfplanverletzung n = 4 6. Abbruch durch den Patienten n = 10 7. Arztentscheidung n = 4 8. Schwangerschaft n = 1 **Pioglitazon:** Abgesetzt: n = 52 1. Unerwünschtes Ereignis n = 12 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 3 3. Lost-to-Follow-up n = 6 4. Sonstiges n = 15 5. Prüfplanverletzung n = 42 6. Abbruch durch den Patienten n = 9 7. Arztentscheidung n = 5 8. Schwangerschaft n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (FPE): 19. März 2008 Datum des Studienendes (LPO): 23. Oktober 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



† These patients are counted separately for each randomization.
‡ One patient (AN 79507) was discontinued due to an adverse experience with onset prior to initiation of the study therapy. This patient does not appear as discontinued due to an adverse experience in the Safety Evaluation Section (Section 12).

Abbildung 4-41: Flow-Chart zur Studie P066

Tabelle 4-230 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P068

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Hypothesen** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: <u>Primär</u> (1) Die Sita/Met-FDC wird den A1C-Wert (mittlere Veränderung gegenüber der Baseline) in Woche 40 mehr als Pioglitazon 45 mg QD senken. (2) Nach 12 Wochen Behandlung führt Sitagliptin zu einer signifikanten Reduktion des A1C gegenüber der Baseline. (3) Sitagliptin und die Sita/Met-FDC sind gut verträglich. <u>Sekundäre Wirksamkeit</u> (1) Die Sita/Met-FDC wird zu einem höheren Anteil an Patienten führen, die das Glykämieziel von A1C < 7,0 % in Woche 40 erreichen, als Pioglitazon 45 mg QD (2) Die Sita/Met-FDC wird zu einer größeren Reduktion der PPG 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit gegenüber der Baseline in Woche 40 führen als Pioglitazon 45 mg QD (3) Die Sita/Met-FDC wird zu einer größeren Reduktion der FPG gegenüber der Baseline in Woche 40 führen als Pioglitazon 45 mg QD (4) Die Sita/Met-FDC wird zu einer signifikanten Reduktion der PPG 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit gegenüber der Baseline nach 12 Wochen führen. (5) Sitagliptin wird zu einer signifikanten Reduktion der PPG gegenüber der Baseline nach 12 Wochen führen. <u>Sekundäre Sicherheitshypothesen</u> (1) Pioglitazon wird zu einer Zunahme des Körpergewichts nach 40 Wochen im Vergleich zur Wirkung der Sita/Met-FDC führen. **Ziele** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM) mellitus mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: (1) Beurteilung der Wirkung der Sita/Met-FDC verglichen mit der Wirkung von Pioglitazon 45 mg QD auf A1C in Woche 40. (2) Beurteilung der A1C-senkenden Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin nach 12 Wochen. (3) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin und der Sita/Met-FDC.

		Sekundäre Wirksamkeit (1) Beurteilung der Wirkung der Sita/Met-FDC verglichen mit der Wirkung von Pioglitazon 45 mg QD auf den Anteil der Patienten, die die Glykämieziele (A1C < 7,0 %, < 6,5 %) in Woche 40 erreichten. (2) Beurteilung der Wirkung der Sita/Met-FDC verglichen mit der Wirkung von Pioglitazon 45 mg QD auf die Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG), bestimmt mittels MTT in Woche 40. (3) Beurteilung der Wirkung der Sita/Met-FDC verglichen mit Pioglitazon 45 mg QD auf FPG in Woche 40. (4) Beurteilung der Wirkung von Sitagliptin auf 2-Stunden-PMG, wie durch den Mahlzeit-Toleranztest (MTT) bestimmt, nach 12 Wochen. (5) Beurteilung der Wirkung von Sitagliptin auf FPG nach 12 Wochen. (6) Beurteilung der Wirkung der Sita/Met-FDC verglichen mit Pioglitazon 45 mg QD auf Serumlipide einschließlich Gesamtcholesterin (Gesamt-C), LDL-Cholesterin (LDL-C), Triglyceride (TG) und Lipoprotein-Cholesterin hoher Dichte (HDL-C) nach 40 Wochen. Sekundäre Sicherheit (1) Beurteilung der Wirkung der Sita/Met-FDC verglichen mit Pioglitazon 45 mg QD auf das Körpergewicht nach 40 Wochen. Explorativ (1) Beurteilung der Wirkung von Sitagliptin auf FPG verglichen mit Pioglitazon nach 1 Woche. (2) Beurteilung der Wirkung der Sita/Met-FDC verglichen mit Pioglitazon auf Indizes, die die Insulinsekretion beurteilen, einschließlich Glukoseprofile, Insulin, Verhältnis von Proinsulin zu Insulin und des insulinogenen Index nach einer Standardmahlzeit sowie HOMA-β im Nüchternzustand nach 40 Wochen. (3) Beurteilung der Wirkung von Sitagliptin auf Indizes, die die Insulinsekretion beurteilen, einschließlich Glukoseprofile, Insulin, Verhältnis von Proinsulin zu Insulin und des insulinogenen Index nach einer Standardmahlzeit sowie HOMA-β im Nüchternzustand nach 12 Wochen im Vergleich zu Baseline. (4) Einschätzung des Unterschieds zwischen Sitagliptin 100 mg QD und Pioglitazon 15/30 mg QD auf die Veränderung des A1C gegenüber der Baseline nach 12 Wochen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit aktivem Vergleichspräparat (Pioglitazon) an Patienten mit T2DM, die unbehandelt waren (kein Antidiabetikum in den letzten 3 Monaten und in

	inklusive Zuteilungsverhältnis	den letzten 3 Jahren nicht mehr als 4 Wochen kumulativ ein AHA) und einen A1C ≥ 7,5 % und ≥ 12 % hatten. Insgesamt wurden 492 Patienten mit T2DM randomisiert. Die Dauer der Studie betrug 43 Wochen und umfasste eine 1-wöchige Screeningphase (Visite 1 bis Visite 2), eine 2-wöchige einfach verblindete Run-in-Phase (Visite 2 bis Visite 3) und eine 40-wöchige aktive Behandlungsphase. Die aktive Behandlungsphase setzte sich zusammen aus Phase A (Visite 3/Tag 1 bis Visite 6/Woche 12) und Phase B (Visite 6/Woche 12 bis Visite 12/Woche 40). Bei Visite 3/Tag 1 wurden die Patienten im Verhältnis 1 : 1 zu einer von zwei aktiven Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin 100 mg QD oder Pioglitazon 15 mg QD Bei Visite 5/Woche 6 wurden die Patienten der Pioglitazon-Gruppe auf 30 mg QD aufdosiert. Zu Beginn von Phase B (Visite 6/Woche 12) wurden Patienten in der Sitagliptin-Gruppe auf Sita/Met-FDC umgestellt (über 4 Wochen auf 50/1000 mg BID aufdosiert), Patienten in der Pioglitazon-Gruppe wurden von 30 mg QD auf 45 mg QD aufdosiert. Während Phase A wurden Patienten mit Sitagliptin oder Pioglitazon, die bestimmte glykämische Kriterien erfüllten, einmal täglich auf Sita/Met-FDC umgestellt bzw. auf Pioglitazon 45 mg QD aufdosiert. Patienten, die die maximale Dosis der Sita/Met-FDC (50/1000 mg BID) oder Pioglitazon (45 mg QD) nicht vertrugen, setzten das Medikament ab.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Studie wurde um weitere 6 Wochen verlängert, daher ist der letzte Studienvisite nun Visite 12/Woche 40. Visite 11/Woche 31 wurde durch Visite 11/Woche 34 ersetzt. Das aktive Vergleichspräparat Rosiglitazon wurde durch Pioglitazon ersetzt. Die Hypothese, dass das Vergleichspräparat zu einem Anstieg des LDL-Cholesterins im Verhältnis zur Wirkung der festen Dosiskombination von Sitagliptin/Metformin führt, wurde entfernt. Das sekundäre Sicherheitsziel Nr. 3 im Prüfplan 068-01 wurde in das sekundäre Wirksamkeitsziel Nr. 6 geändert und mit folgendem Wortlaut aktualisiert: „Beurteilung der Wirkung von Sitagliptin/Metformin verglichen mit Pioglitazon auf Serumlipide einschließlich Gesamtcholesterin (Gesamt-C), LDL-Cholesterin (LDL-C), Triglyceride (TG) und Lipoprotein-Cholesterin hoher Dichte (HDL-C) nach 40 Wochen.“ Ein IVRS wird in dieser Studie nicht eingesetzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle Einschlusskriterien für die Studie erfüllen. Die wichtigsten Einschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst. Alle Labormessungen mussten nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von

		≥ 12 Stunden durchgeführt werden. Siehe Prüfplan für zusätzliche Kriterien. <u>Bei Visite 1</u> a. Der Patient hat Typ-2-Diabetes. b. Der Patient ist bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18und ≤ 78 Jahre alt. c. Der Patient hat einen A1C von ≥ 7,5 und ≤ 12 % bei Visite 1. d. Der Patient hat in den letzten 3 Monaten kein Antidiabetikum erhalten. <u>Bei Visite 3</u> Der Patient zeigt während des einfach verblindeten Run-in eine Behandlungstreuevon ≥ 85 % für Placebo, gemessen anhand der am Prüfzentrum durchgeführten Tablettenzählung. **Ausschlusskriterien** Patienten, die ein Ausschlusskriterium erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst. Siehe Prüfplan für zusätzliche Kriterien. <u>Bei Visite 1</u> Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien a. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 1 oder von Ketoazidose <u>Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen</u> b. Der Patient hat eine Überempfindlichkeit oder Kontraindikation für eine Biguanid-Medikation (d. h. Metformin) oder Pioglitazon-Hydrochlorid (d. h. ACTOS™). c. Der Patient wurde klinisch mit Sitagliptin, Vildagliptin oder Exenatid behandelt oder war zuvor in einer klinischen Studie mit einem DPP-4-Hemmer oder einem Inkretin-Mimetikum. d. Der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich eine Therapie mit CYP2C8-Inhibitoren (wie Gemfibrozil) oder CYP2C8-Induktoren (wie Rifampicin). e. Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß der Tabelle 4-231. Tabelle 4-231 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Laboratory Exclusion Criteria

Parameter[1]	Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
Creatinine[2]	Male	≥1.4 mg/dL (124 µmol/L)
	Female	≥1.3 mg/dL (115 µmol/L)
Estimated Creatinine Clearance[2,3] (Cockcroft-Gault formula)		<60 mL/min
ALT		>2 times ULN
AST		>2 times ULN
TSH[4]		Outside Normal Range
TG[5]		>500 mg/dL (5.65 mmol/L)
Hemoglobin		Below Normal Range

[1] If screening labs are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.
[2] Patients whose serum creatinine does *not* meet the exclusion criteria, but whose estimated creatinine clearance is <60 mL/min but ≥50 mL/min, may have a measured creatinine clearance (i.e., based upon a 24-hour urine collection). After consultation with and approval by the Merck Clinical Monitor, these patients may be eligible if their *measured* creatinine clearance is ≥60 mL/min.
[3] Either elevated Creatinine or decreased estimated creatinine clearance lead to exclusion of the patient.
[4] Patients with abnormal TSH may be re-screened after they have been on a stable thyroid replacement regimen for at least 5 weeks.
[5] Patients with elevated TG may have lipid-lowering medication initiated or adjusted and continue in the study if a repeat measurement no longer meets exclusion criteria. **NOTE:** Patients must be on a stable lipid-lowering medication regimen for the 4 weeks prior to **Visit 3/Day 1**.

Bei Visite 2

f. Der Patient hat eine symptomatische Hyperglykämie, die eine sofortige Einleitung einer antidiabetischen Therapie erfordert.

ODER

Der FPG-Wert war konsistent (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 320 mg/dl (17,76 mmol/l) und reagierte nach Meinung des Prüfarztes wahrscheinlich nicht auf Intervention durch Diät und Bewegung.

Bei Visite 3

g. Der Patient hat einen Fingerstich-Glukosewert am Prüfzentrum von < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 320 mg/dl (17,8 mmol/l).
Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 3 bis 5 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Glukosemessung durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte widerspiegelt. Die aktuelle Visite sollte in eine ungeplanten Visite geändert und der Patient für Visite 3/Tag1 neu einbestellt werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 3/Tag 1 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, muss er ausgeschlossen werden.

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	57 Prüfzentren erhielten die zustimmende Bewertung durch die EK/das IRB und erhielten klinisches Material: 14 Prüfzentren in den USA, 34 Prüfzentren in 9 Ländern Europas, 7 Prüfzentren in 3 Ländern Lateinamerikas und 2 Prüfzentren in 2 Ländern im Rest der Welt.

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Prüfintervention** Phase A (Visite 3/Tag 1 bis Visite 6/Woche 12): Sitagliptin, Pioglitazon (15 und 30 mg) und passendes Placebo wurden als orale Tabletten verabreicht. Patienten in der Sitagliptin-Gruppe sollten Sitagliptin 100 mg QD und eine zu Pioglitazon passende Placebo-Tablette erhalten. Patienten in der Pioglitazon-Gruppe sollten Pioglitazon 15 mg QD zwischen Visite 3/Tag 1 und Visite 5/Woche 6 und Pioglitazon 30 mg QD zwischen Visite 5/Woche 6 und Visite 6/Woche 12 und eine zu Sitagliptin passende Placebo-Tablette während der gesamten Phase A der Studie erhalten, siehe Tabelle unten. Frühe intensivierte Therapie in Phase A (Visite 3/Tag 1 bis Visite 6/Woche 12): Wenn eine frühzeitige intensivierte Therapie wegen unzureichender Blutzuckerkontrolle während Phase A erforderlich war, sollten die Patienten in der Sitagliptin-Gruppe auf die Sita/Met-FDC umgestellt werden, wobei der gleiche Titrationszeitplan wie zu Beginn von Phase B verwendet wurde, siehe Tabelle unten. Im Fall von Pioglitazon sollten Patienten mit Pioglitazon 15 mg QD (Visite 3/Tag 1 bis Visite 5/Woche 6) auf Pioglitazon 30 mg QD aufdosiert worden sein. Zwei Wochen später sollte eine weitere Aufdosierung auf Pioglitazon 45 mg QD eingeleitet werden. Wenn eine intensivierte Therapie nach Visite 5/Woche 6 erforderlich war, mussten die Patienten 2 Wochen lang 30 mg Pioglitazon eingenommen haben, bevor eine Auftdosierung auf Pioglitazon 45 mg QD eingeleitet werden musste. Phase B (Visite 6/Woche 12 bis Visite 12/Woche 40): Während Phase B (Visite 6/Woche 12 bis Visite 12/Woche 40) erhielten die Patienten der Sitagliptin-Gruppe die Sita/Met-FDC und eine Placebo-Tablette mit 45 mg Pioglitazon; Patienten, die in die Pioglitazon-Gruppe randomisiert wurden, erhielten Pioglitazon 45 mg QD und Placebo-Tabletten, die zur Sita/Met-FDC passten. Sowohl die Sita/Met-FDC als auch die passenden Placebo-Tabletten sollten BID verabreicht werden. Der Aufdosierungszeitplan für die doppelblinde Behandlungsphase ist in der folgenden Tabelle 4-232 dargestellt. Eine Abdosierung der Prüfintervention war nicht erlaubt.

Tabelle 4-232 (Anhang): Aufdosierungszeitplan für die doppelblinde Behandlungsphase

Double-Blind Treatment Study Drug Titration Schedule

	Sitagliptin (Phase A)/ Sita/Met FDC (Phase B) Treatment Arm	Pioglitazone 15 mg q.d. (Phase A)/ Pioglitazone 45 mg q.d. (Phase B) Treatment Arm	Total Number of Tablets/Day
Phase A			
Day 1 (Visit 3) to Week 6 (Visit 5)	Sitagliptin 100 mg q.d. in the morning AND placebo matching pioglitazone 15 mg q.d. in the morning	Pioglitazone 15 mg q.d. in the morning AND placebo matching sitagliptin 100 mg q.d. in the morning	2 tablets
Week 6 (Visit 5) to Week 12 (Visit 6)	Sitagliptin 100 mg q.d. in the morning AND placebo matching pioglitazone 30 mg q.d. in the morning	Pioglitazone 30 mg q.d. in the morning AND placebo matching sitagliptin 100 mg q.d. in the morning	2 tablets
Phase B[1]			
Week 12 (Visit 6) to Week 14 (Visit 7)	Sita/Met FDC 50/500 mg b.i.d. AND placebo matching pioglitazone 45 mg q.d. in the morning.	Pioglitazone 45 mg q.d. in the morning AND Placebo matching the Sita/Met FDC 50/500-mg b.i.d.	3 tablets
Week 14 (Visit 7) to Week 16 (Visit 8)	Sita/Met FDC 50/500 mg in the morning + Sita/Met FDC 50/1000 mg in the evening AND placebo matching pioglitazone 45 mg q.d. in the morning	Pioglitazone 45 mg q.d. in the morning AND Placebo matching Sita/Met FDC 50/500-mg tablet in the morning and Placebo matching Sita/Met FDC 50/1000 mg in the evening	3 different tablets
Week 16 (Visit 8) to Week 40 (Visit 12)	Sita/Met FDC 50/1000 mg b.i.d. AND placebo matching pioglitazone 45 mg q.d. in the morning	Pioglitazone 45 mg q.d. in the morning AND Placebo tablets matching Sita/Met FDC 50/1000-mg b.i.d.	3 tablets

[1] If early step-up therapy was required during Phase A the same titration scheme for the Sita/Met FDC was to be implemented with unscheduled visits. If early step-up therapy was required between Day 1 and Week 6 pioglitazone was to be up-titrated to 30 mg q.d. for two weeks. Following the two week period on pioglitazone 30 mg q.d., patients had to be up-titrated to 45 mg q.d. If up-titration was required after Week 6 patients had to be on pioglitazone 30 mg for at least 2 weeks before up-titration to pioglitazone 45 mg q.d. Appendix 6.4 of the protocol provides detailed information about the visit schedule that should be implemented for the up-titration, depending on the time during Phase A when the step-up therapy has to be initiated.

Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis der doppelblinden Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung aussetzen. Die Patienten wurden angewiesen, die Prüfintervention an Tagen außerhalb der Studie wie in der Tabelle gezeigt einzunehmen. Nicht zur Studie gehörende Medikation wurde an den Tagen der Studienvisiten gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes eingenommen.

Visiten mit Mahlzeit-Toleranztest (MTT)

Patienten, die sich einem MTT bei Visite 3/Tag 1, Visite 6/Woche 12 und Visite 12/Woche 40 (oder bei der Visite für intensivierte Therapie, wenn der Patient noch immer die Prüfintervention einnahm) unterzogen, mussten ihre doppelblinde Prüfintervention als eine beobachtete Dosis genau 30 Minuten vor der Aufnahme der Standardmahlzeit für den MTT einnehmen.

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	**Primärer Endpunkt:** A1C

	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Sekundärer Endpunkt:** FPG; MTT erfasste Glukose, Proinsulin und Insulin, gemessen zu den Zeitpunkten „0 Minuten“ (unmittelbar vor der Mahlzeit), „30 Minuten“ und „120 Minuten“ (bezogen auf den Beginn der Standardmahlzeit); Anteil der Patienten, die vorbestimmte glykämische Kriterien erfüllen; Lipidparameter. **SICHERHEITSMESSUNGEN:** Sicherheitsendpunkte, die die Sekundärhypothese unterstützen: Beurteilung des Körpergewichts. Weitere Sicherheitsbeurteilungen umfassten die Erhebung unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchung und Vitalzeichen. Laborsicherheitsstudien umfassten Blutchemie (einschließlich Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase), Hämatologie (einschließlich vollständiges Blutbild [CBC], Differentialblutbild und absolute Neutrophilenzahl), Urinanalyse und Urin-Schwangerschaftstests (durchgeführt bei gebärfähigen Frauen).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	An den im SAP spezifizierten Analysen wurden keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Diese Studie wird ungefähr 466 Patienten aufnehmen. Unter Berücksichtigung des Ausscheidens von Patienten ohne Erfassung einer Messung unter Behandlung wurde erwartet, dass etwa 210 Patienten pro Behandlungsgruppe für die Analyse zur Verfügung stehen. Unter Verwendung einer Standardabweichung (SD) von 1,1 % erreicht die geplante Stichprobengröße von 210 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 90 % für den Nachweis eines wahren Unterschieds von 0,35 % in der mittleren Veränderung des A1C zwischen Sita/Met-FDC und Pioglitazon 45 mg QD gegenüber der Baseline mit einer Halbbreite von 0,21 % um das 95 %-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den Gruppen in einem zweiseitigen Test ($\alpha = 0,05$). Die Studie bietet auch eine statistische Power von 97 %, um eine echte mittlere Veränderung von 0,30 % des A1C Sitagliptin gegenüber der Baseline nachzuweisen ($\alpha = 0,05$, zweiseitiger Test). Unter den gleichen Annahmen bedeuten 210 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 84 % für den Vergleich zwischen der Sita/Met-FDC und Pioglitazon 45 mg QD in Woche 40 sowie eine statistische Power von 95 % für Sitagliptin auf der zweiten Ebene der Hochberg-Methode für einen zweiseitigen Test bei $\alpha = 0,025$ in Woche 12. Die SD von 1,1 % ist die Variabilität, geschätzt basierend auf Daten in Woche 24 der Phase-III-Studie der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin (MK-0431 P036). Die nachweisbare Effektgröße von 0,35 % basiert auf Schätzungen in einer nicht vorbehandelten Patientenpopulation aus PN036 und veröffentlichten Pioglitazon-Ergebnissen.

Die Schätzungen für alle sekundären Endpunkte basieren auf einer Population, die eine Kombination von Patienten mit und ohne vorherige AHA-Anwendung umfasst. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsunterschiede bei einer unbehandelten Population generell mit der Gesamtpopulation übereinstimmen würden.

Für die sekundären Wirksamkeitshypothesen werden die Sita/Met-FDC und Pioglitazon 45 mg QD verglichen, basierend auf dem prozentualen Anteil der Patienten, die A1C < 7,0 % erreichen, und den mittleren Veränderungen der 2-Stunden-PMG und der FPG gegenüber der Baseline in Woche 40. Die mittleren Veränderungen der 2-Stunden-PMG und der FPG gegenüber der Baseline in Woche 12 werden für Sitagliptin mit Null verglichen. Die folgende Tabelle 4-233 zeigt minimale Behandlungsunterschiede, die mit einer statistischen Power von 80 % und 90 % für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nachgewiesen werden können.

Tabelle 4-233 (Anhang): Berechnung der statistischen Power

Power Calculations for Superiority in Secondary Efficacy Variables
(α=0.05 Two-Sided Test)

Endpoint	N	Minimal Detectable Difference	
		at 80% Power	at 90% Power
Between Group Comparison			
A1C <7.0% at Week 40 (assuming a responder rate of 33.0% for pioglitazone 45 mg)	210	14%	16%
2-hour PMG (using SD=62 mg/dL)[1]	210	17.0	19.7
FPG (using SD=45 mg/dL)[1]	210	12.3	14.3
Within Group Comparison			
2-hour PMG (using SD=62 mg/dL)[1]	210	12.1	14.0
FPG (using SD=45 mg/dL)[1]	210	8.7	10.1

[1] Based on Phase A analysis of Phase III Study 036.

Für die sekundäre Sicherheitshypothese werden die Sita/Met-FDC und Pioglitazon 45 mg QD verglichen, basierend auf der mittleren Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 40. Die SD und die nachweisbaren Effektgrößen für die sekundäre Sicherheitshypothese basieren auf Schätzungen aus MK-0431A PN036. Die folgende Tabelle 4-234 zeigt minimale Behandlungsunterschiede, die mit einer statistischen Power von 80 % und 90 % für Körpergewicht nachgewiesen werden können.

Tabelle 4-234 (Anhang): Berechnung der statistischen Power

<table>
<tr><td></td><td></td><td>Power Calculations for Superiority in Secondary Safety Variable
(N=210 per group)
<table><tr><th rowspan="2">Endpoint</th><th rowspan="2">A</th><th colspan="2">Minimal Detectable Difference</th></tr><tr><th>at 80% Power</th><th>at 90% Power</th></tr><tr><td rowspan="2">Body Weight (using SD=3.1 kg)[1]</td><td>0.05</td><td>0.85</td><td>0.98</td></tr><tr><td>0.025</td><td>0.94</td><td>1.07</td></tr><tr><td colspan="4">[1] Based on Phase A analysis of Phase III Study 036.</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Patienten, die alle Kriterien für die Aufnahme in die Studie bei Visite 3/Tag 1 erfüllen, wird eine Zuteilungsnummer zugeordnet, und der Patient tritt in die doppelblinde Behandlungsphase mit Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 zu Sitagliptin/MK-0431A oder Pioglitazon ein. Bei der Randomisierung musste den geeigneten Patienten die nächste sequenzielle Zuteilungsnummer (AN) gemäß dem bei Visite 3/Tag 1 verfügbaren Zuteilungsplan zugeordnet werden, und sie waren in eine von zwei aktiven Behandlungsgruppen zu randomisieren: (1) Sitagliptin oder (2) Pioglitazon in einem Verhältnis von 1 : 1. Jedem Patienten konnte nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden.</td></tr>
<tr><td>8b</td><td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td><td>Es gibt keine Stratifizierung für die Randomisierung.</td></tr>
<tr><td>9</td><td>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</td><td>Die Verblindung wird durch die zufällige, maskierte Zuteilung von Zuordnungsnummern zu den Behandlungsgruppen erreicht und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussehen.

Glykämische Messungen (d. h. FPG und A1C, sowie Glukose, Insulin und Proinsulin im Mahlzeittoleranztest) werden während der doppelblinden Behandlungsphase (nach Visite 3/Tag 1) maskiert. Die aus den obigen Messungen abgeleiteten Parameter (z. B. HOMA-β) werden innerhalb der statistischen Analyseprogramme abgeleitet, nachdem die obigen Messungen demaskiert wurden.</td></tr>
<tr><td>10</td><td>Randomisierung, Durchführung
Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in</td><td>Die Verblindung wird durch die zufällige, maskierte Zuteilung von Zuordnungsnummern zu den Behandlungsgruppen erreicht und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussehen.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</td><td></td></tr>
<tr><td>11</td><td>Verblindung</td><td></td></tr>
<tr><td>11a</td><td>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?</td><td>a) Ja
b) Ja
c) Ja

Die Verblindung wurde durch die zufällige, maskierte Zuteilung von AN zu den Patienten erreicht und durch die Sicherstellung, dass die in den beiden Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussahen.</td></tr>
<tr><td>11b</td><td>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</td><td>Sowohl die Sita/Met-FDC als auch die passenden Placebo-Tabletten sollten BID verabreicht werden. Der Aufdosierungszeitplan für die doppelblinde Behandlungsphase ist in der folgenden Tabelle 4-235 dargestellt.

Tabelle 4-235 (Anhang): Aufdosierungszeitplan während der doppelt verblindeten Studienphase

Double-Blind Treatment Study Drug Titration Schedule

<table>
<tr><th></th><th>Sitagliptin (Phase A)/ Sita/Met FDC (Phase B) Treatment Arm</th><th>Pioglitazone 15 mg q.d. (Phase A)/ Pioglitazone 45 mg q.d. (Phase B) Treatment Arm</th><th>Total Number of Tablets/Day</th></tr>
<tr><td colspan="4">Phase A</td></tr>
<tr><td>Day 1 (Visit 3) to Week 6 (Visit 5)</td><td>Sitagliptin 100 mg q.d. in the morning AND
placebo matching pioglitazone 15 mg q.d. in the morning</td><td>Pioglitazone 15 mg q.d. in the morning AND
placebo matching sitagliptin 100 mg q.d. in the morning</td><td>2 tablets</td></tr>
<tr><td>Week 6 (Visit 5) to Week 12 (Visit 6)</td><td>Sitagliptin 100 mg q.d. in the morning AND
placebo matching pioglitazone 30 mg q.d. in the morning</td><td>Pioglitazone 30 mg q.d. in the morning AND
placebo matching sitagliptin 100 mg q.d. in the morning</td><td>2 tablets</td></tr>
<tr><td colspan="4">Phase B[1]</td></tr>
<tr><td>Week 12 (Visit 6) to Week 14 (Visit 7)</td><td>Sita/Met FDC 50/500 mg b.i.d. AND
placebo matching pioglitazone 45 mg q.d. in the morning.</td><td>Pioglitazone 45 mg q.d. in the morning AND
Placebo matching the Sita/Met FDC 50/500-mg b.i.d.</td><td>3 tablets</td></tr>
<tr><td>Week 14 (Visit 7) to Week 16 (Visit 8)</td><td>Sita/Met FDC 50/500 mg in the morning + Sita/Met FDC 50/1000 mg in the evening AND
placebo matching pioglitazone 45 mg q.d. in the morning</td><td>Pioglitazone 45 mg q.d. in the morning AND
Placebo matching Sita/Met FDC 50/500-mg tablet in the morning and Placebo matching Sita/Met FDC 50/1000 mg in the evening</td><td>3 different tablets</td></tr>
<tr><td>Week 16 (Visit 8) to Week 40 (Visit 12)</td><td>Sita/Met FDC 50/1000 mg b.i.d.
AND
placebo matching pioglitazone 45 mg q.d. in the morning</td><td>Pioglitazone 45 mg q.d. in the morning AND
Placebo tablets matching Sita/Met FDC 50/1000-mg b.i.d.</td><td>3 tablets</td></tr>
<tr><td colspan="4">[1] If early step-up therapy was required during Phase A the same titration scheme for the Sita/Met FDC was to be implemented with unscheduled visits. If early step-up therapy was required between Day 1 and Week 6 pioglitazone was to be up-titrated to 30 mg q.d. for two weeks. Following the two week period on pioglitazone 30 mg q.d., patients had to be up-titrated to 45 mg q.d. If up-titration was required after Week 6 patients had to be on pioglitazone 30 mg for at least 2 weeks before up-titration to pioglitazone 45 mg q.d. Appendix 6.4 of the protocol provides detailed information about the visit schedule that should be implemented for the up-titration, depending on the time during Phase A when the step-up therapy has to be initiated.</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Die Population des vollständigen Analysesatzes (*Full Analysis Set*, FAS) dient als Primärpopulation für alle Wirksamkeitsanalysen. Die FAS-Population für die ANCOVA-Analyse bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfintervention einnahmen; d. h. Sitagliptin oder Pioglitazon 15/30 mg QD für die Analyse der Wochen 0–12 (Phase A) und Sita/Met-FDC oder Pioglitazon 45 mg QD für die Analyse der Wochen 0–40 (Phase A plus Phase B). Darüber hinaus sind für die Aufnahme in die FAS-Population eine Baseline-Messung und mindestens eine Messung unter der Behandlung erforderlich. Die Analyse der Wochen 0–12 (Phase A) schloss Daten aus, die nach Beginn der intensivierten Therapie (Sita/Met-FDC oder Pioglitazon 45 mg) erhoben wurden. Der primäre Ansatz zur Ergänzung fehlender Daten war die Last-Observation-Carried-Forward(LOCF)-Methode. Die FAS-Population für die longitudinalen Datenanalysen (LDA, unten besprochen), die als sekundärer Ansatz zur Ergänzung fehlender Daten implementiert wurde, bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfintervention einnahmen und mindestens eine Messung des jeweiligen Endpunkts hatten, entweder zur Baseline oder nach der Randomisierung. Für A1C, 2-Stunden-PMG und FPG in Woche 40 wurde eine Population von Absolventen als sekundäre Analysepopulation verwendet. Bei diesem Ansatz wurden alle Patienten, die eine Baseline-Messung und eine Messung in Woche 40 hatten, in die Analyse einbezogen. Somit fehlten per Definition keine Daten für Analysen in dieser Population. Der Baseline-Wert wurde als Messung bei Visite 3/Tag 1 definiert. Wenn die Messung bei Visite 3/Tag 1 nicht verfügbar war, wurde die letzte nicht fehlende Messung vor der Behandlung als Baseline verwendet. Das Mapping der relativen Tagesbereiche auf die Woche wurde im SAP festgehalten. Um die primäre Wirksamkeitshypothese in Woche 12 zu untersuchen, wurde die mittlere Veränderung des A1C für Sitagliptin gegenüber der Baseline in Woche 12 via ANCOVA-Modell geschätzt und gegen Null getestet. Um die primäre Wirksamkeitshypothese in Woche 40 zu untersuchen, wurde die mittlere A1C-Veränderung für Sita/Met-FDC gegenüber der Baseline in Woche 40 mit der von Pioglitazon 45 mg QD verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von den Behandlungsgruppen, wie sie via ANCOVA-Modell geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell enthielt einen Term für die Behandlung und eine Kovariate für den Baseline-A1C. Die Behandlungseffekte innerhalb der Prüfzentren wurden für A1C in Woche 12 und Woche 40 mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Das Prüfzentrum wurde wegen der geringen Anzahl von Patienten pro Zentrum nicht in das ANCOVA-Modell

		einbezogen. Alle weiteren kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte, mit Ausnahme von Triglyceriden (TG), wurden mit der oben für den primären Endpunkt A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei die relevante Baseline-Messung als Kovariate ersetzt wurde. Die Analyse der TG, die in der Regel die Annahme der ANCOVA-Normalität verletzt, verwendete ein nicht-parametrischesANCOVA-Modell basierend auf Tukeys normierten Werten der prozentualen Veränderung in Woche 40. Dieses Modell hatte die gleichen Terme wie das primäre ANCOVA-Modell. Das LDA-Modell beinhaltete sowohl Baseline-Messungen als auch Messungen nach der Baseline als Antwortvariablen. Das Modell für wiederholte Messungen umfasste Terme für die Behandlung und die Interaktion der Zeit nach Behandlung, mit einer Einschränkung des gleichen Baseline-Mittels über Behandlungsgruppen hinweg. Die Zeit wurde als eine kategoriale Variable behandelt, sodass keine Beschränkung für die Kurve der Mittel über der Zeit bestand. Die Behandlungsunterschiede hinsichtlich der Veränderung gegenüber der Baseline bis zu einem bestimmten Zeitpunkt wurden geschätzt und anhand dieses Modells getestet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen wiederzugeben. Eine Analyse des Anteils der Patienten, die die A1C-Ziele von < 7,0 % (Sekundärhypothese) und < 6,5 % (Sekundärziel ohne Hypothese) in Woche 40 erreichten, wurde mit einem logistischen Regressionsmodell durchgeführt, um die Sita/Met-FDC mit Pioglitazon 45 mg zu vergleichen. Darüber hinaus wurden die Differenz in Anteilen und ihr 95 %-Konfidenzintervall nach der M&N-Methode berechnet (Anhang [16.1.9.1]). Außerdem wurden die Punktschätzung des relativen Risikos zwischen zwei Behandlungsgruppen und asymptotische 95 %-Konfidenzgrenzen nach Wald für den Anteil der Patienten bei den A1C-Zielen angegeben (< 7,0 %; < 6,5 %). Der insulinogene Index wurde in logarithmischer Skala analysiert, um Ausreißer abzufangen. Die Ergebnisse der prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline wurden nach entsprechender Rücktransformation dargestellt. Für die Daten zur Verträglichkeit der Mahlzeiten wurden deskriptive Statistiken für Glukose, Insulin und Proinsulin bei 0, 30 und 120 Minuten nach Beginn der Mahlzeit erstellt und aufgetragen, um die Reaktionsprofile darzustellen. Zur Unterstützung der sekundären Ziele zur Beurteilung der A1C-senkenden Wirksamkeit der Behandlung mit Sitagliptin in Woche 12 und der Auswirkungen der Sita/Met-FDC und von Pioglitazon 45 mg QD auf A1C in Woche 40, separat bei Patienten mit Baseline-A1C (i) < 8 %, (ii)

≥ 8 % und < 9 %, (iii) ≥ 9 % und < 10 %, (iv) ≥ 10 %, wurde ein ANCOVA-Modell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und Interaktion der Behandlung nach Subgruppe verwendet.

Die folgende

Tabelle 4-236 zeigt eine Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte, Studienpopulationen und Zeitpunkte.

Tabelle 4-236 (Anhang): Zusammenfassung der analysierten Wirksamkeitsendpunkte, Studienpopulationen und Zeitpunkte

Analysis Strategy for Efficacy Variables

Endpoint†	Timepoints (Weeks)	Approach (P=Primary S=Secondary)	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach
A1C	12, 40	P	ANCOVA	FAS	LOCF
	40	S	ANCOVA	Completers	No imputation
	12, 40	S	LDA	FAS	Model-based
A1C, subgroup analyses by baseline A1C category	12, 40	S	ANOVA	FAS	LOCF
2-hour PMG	12, 40	P	ANCOVA	FAS	LOCF
	40	S	ANCOVA	Completers	No imputation
	12, 40	S	LDA	FAS	Model-based
FPG	12, 40	P	ANCOVA	FAS	LOCF
	40	S	ANCOVA	Completers	No imputation
	12, 40	S	LDA	FAS	Model-based
A1C Goals	40	P	Logistic Regression	FAS	LOCF
	40	S	M&N	FAS	LOCF
	40	S	Relative Risk	FAS	LOCF
FPG	1	P	ANCOVA	FAS	No imputation
MTT endpoints (0 min - fasting insulin, proinsulin, proinsulin/insulin ratio; Total and Excursion AUCs)	12, 40	P	ANCOVA	FAS	LOCF
Insulinogenic index	12, 40	P	ANCOVA	FAS	LOCF
HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI	12, 40	P	ANCOVA	FAS	LOCF
Lipid parameters except for TG	40	P	ANCOVA	FAS	LOCF
TG	40	P	Non-parametric	FAS	LOCF

Sicherheitsanalyse

Die All-Patients-as-Treated (APaT)-Population wurde für die Analyse der Sicherheitsdaten in dieser Studie verwendet. Die APaT-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, d. . Sitagliptin oder Pioglitazon 15/30 mg QD für die Analyse der Wochen 0–12 (Phase A) und Sita/Met-FDC oder Pioglitazon 45 mg QD für die Analyse der Wochen 0–40 (Phase A plus Phase B). Bei der Beurteilung der Veränderung gegenüber der Baseline war auch eine Baseline-Messung erforderlich.

Um den störenden Einfluss der frühen intensivierten Therapie während Phase A zu vermeiden, wurden für die Sicherheitsbeurteilung der Phase A Sicherheitsdaten, die nach Beginn der intensivierten Therapie (d. h. Sita/Met-FDC oder Pioglitazon 45 mg) während Phase A erhoben wurden,

		als fehlend eingeordnet. Für die Sicherheitsbeurteilungen der Wochen 0–40 für die in die Analyse einbezogenen Patienten wurden keine Daten als fehlend eingeordnet. Bei den Analysen wurden nur beobachtete Daten verwendet, es wurden keine fehlenden Daten imputiert. Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung der Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter und Vitalzeichen. Die Analyse der Sicherheitsparameter folgte einem mehrstufigen Ansatz. Für die klinischen unerwünschten Ereignisse der Stufe 1 (Hypoglykämie, ausgewählte gastrointestinale Nebenwirkungen) und das Körpergewicht ergaben Inferenztests statistische Signifikanzniveaus für Vergleiche zwischen Gruppen. p-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für Vergleiche zwischen den Gruppen in Teilen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen basieren auf den Methoden von Miettinen und Nurminen (M&N). Die Beurteilung der Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline erfolgte unter Verwendung des ANCOVA-Modells, das die gleichen Terme wie das primäre Analysemodell enthielt. Für andere unerwünschte Ereignisse (nicht in Stufe 1) und vordefinierte Grenzen der Veränderung (PDLC) von Laborparametern wurden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen angegeben, wenn mindestens 4 Patienten das Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe erlebten; ansonsten wurden nur tabellarische Zusammenfassungen erstellt. Zusammenfassende Statistiken und Diagramme der mittleren Veränderung oder prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline über die Zeit für kontinuierliche Laborwerte und Vitalzeichen wurden erstellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalyse** Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (d. h. Veränderung des A1C gegenüber der Baseline in Woche 12 und Woche 40) durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungseffekte über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent waren. Die wichtigsten Subgruppen wurden anhand des A1C-Spiegels bei der Baseline, des Alters, des Geschlechts, der Ethnie, der ethnischen Zugehörigkeit und des Body-Mass-Index (BMI) definiert. - Baseline-A1C: > oder ≤ Median - Alterskategorie: ≥ 65 oder < 65, und > oder ≤ Median - Geschlecht (weiblich oder männlich) - Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) - Ethnische Zugehörigkeit (Hispanier oder Latino, Nicht-Hispanier oder Nicht-Latino) - Baseline-Body-Mass-Index (> Median oder ≤ Median) Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, die Untergruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-A1C. Wenn der Subgruppenfaktor durch den Basislinie-A1C definiert wurde, wurde der Baseline-A1C nicht als kontinuierliche Kovariate einbezogen. Die LS-Mittel innerhalb der

		Subgruppen wurden zwischen den Behandlungen und den 95 %-KI für die Unterschiede zwischen den Behandlungen bezüglich der LS-Mittel innerhalb der Grade des Subgruppenfaktors berechnet und grafisch dargestellt. Zusammenfassende Statistiken der Baseline und Änderungen gegenüber der Baseline (n, Mittel, Median, SD und Bereich) wurden nach Behandlungsgruppe für jede der Subgruppenkategorie angegeben. Nur die Daten vor der Einleitung einer frühen intensivierten Therapie wurden für Phase-A-Subgruppenanalysen verwendet (in Woche 12). Für Subgruppenanalysen (in Woche 40) im gesamten Studienbericht wurden alle Daten, einschließlich derer nach Einleitung einer frühen intensivierten Therapie, verwendet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sollten mit Vorsicht betrachtet werden, da die Behandlungseffekte nicht präzise geschätzt werden können (die 95 %-KI sind in der Regel breit), wenn die Stichprobengröße gering ist.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Sitagliptin:** a) 244 b) 222 c) 218 **Pioglitazon:** a) 248 b) 230 c) 222
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin**: Abgebrochen: n = 57 Unerwünschtes Ereignis n = 9 Kreatinin/CrCL n = 0 Hyperglykämie n = 10 Lost-to-Follow-up n = 12 Arztentscheidung n = 6 Schwangerschaft n = 0 Prüfplanverletzung n = 5 Abbruch durch den Patienten n = 15

		Pioglitazon: Abgebrochen: n = 48 Unerwünschtes Ereignis n = 6 Kreatinin/CrCL n = 2 Hyperglykämie n = 10 Lost-to-Follow-up n = 8 Arztentscheidung n = 2 Schwangerschaft n = 1 Prüfplanverletzung n = 6 Abbruch durch den Patienten n = 13
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPE): 23. Januar 2008 Datum des Studienendes (LPLV): 16. Januar 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow Chart je Studie dar.

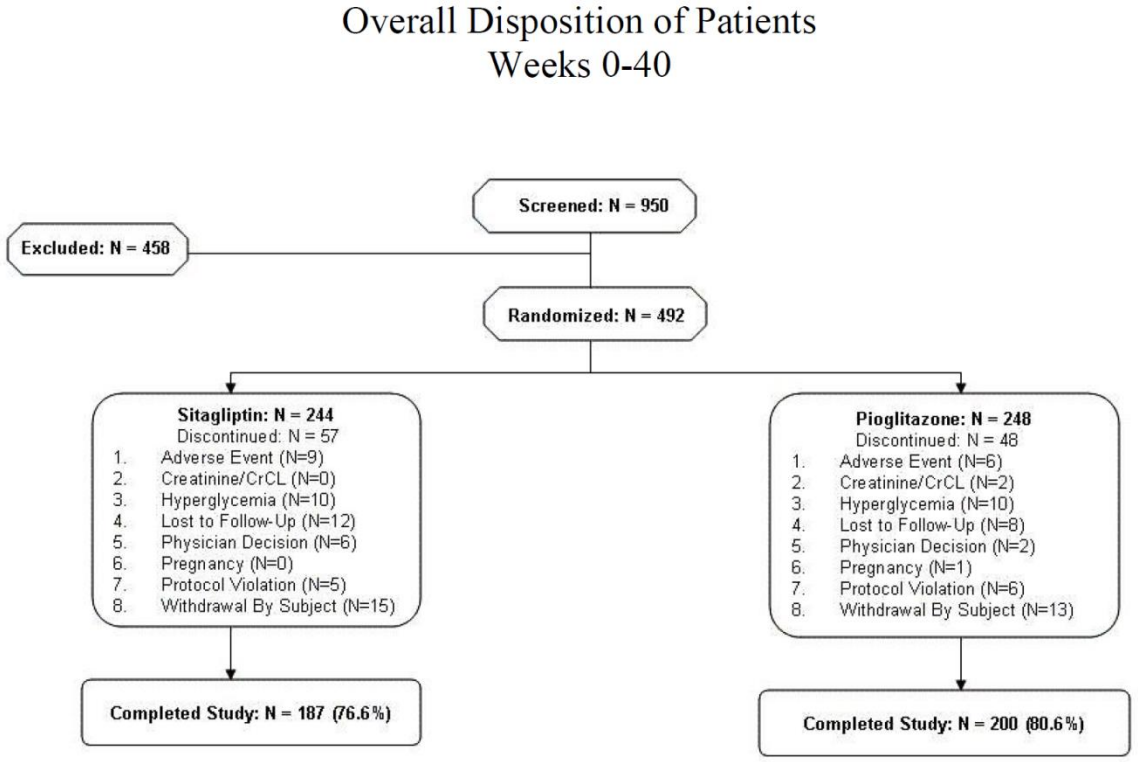


Abbildung 4-42: Flow-Chart zur Studie P068

Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P074

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Hypothesen** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Monotherapie: <u>Primär</u> (1) Die Kombinationstherapie mit Sitagliptin verglichen mit Placebo bewirkt eine größere Reduktion des A1C nach 24 Wochen; (2) Sitagliptin wird gut vertragen. <u>Sekundär</u> Die Kombinationstherapie mit Sitagliptin verglichen mit Placebo bewirkt nach 24 Wochen: (1) eine größere Reduktion des A1C für Patienten unter (2) Metformin 1000 mg/Tag; (3) eine größere Reduktion des A1C für Patienten unter Metformin 1700 mg/Tag; (4) (3) eine größere Reduktion der 2-Stunden-PMG; (4) eine größere Reduktion der FPG. **Zielsetzungen** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Monotherapie: <u>Primär</u> (1) Beurteilung der Wirkung der Kombinationstherapie mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf Hämoglobin A1c (A1C) nach 24 Wochen; (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin. <u>Sekundär</u> (1) Beurteilung der Wirkung der Kombinationstherapie mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf A1C für Patienten unter Metformin 1000 mg/Tag nach 24 Wochen; (2) Beurteilung der Wirkung der Kombinationstherapie mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf A1C für Patienten unter Metformin 1700 mg/Tag nach 24 Wochen; (3) Beurteilung der Wirkung der Kombinationstherapie mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf die Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) nach einem Standardmahlzeit-Toleranztest (MTT) nach 24 Wochen. (4) Beurteilung der Wirkung der Kombinationstherapie mit Sitagliptin verglichen mit Placebo auf die Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) nach 24 Wochen.

Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie mit chinesischen Patienten. Die Studie dauerte für jeden Patienten bis zu 36 Wochen (mit 8 Visiten). Dies umfasste eine 1-wöchige Screeningphase (Visite 1 bis 2), eine bis zu 9-wöchige Phase mit Metformindosis-Titration/stabiler Dosis und Diät/Bewegung (Visite 2 bis 3), eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase (Visite 3 bis 4) und eine 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (Visite 4 bis 8). Eine telefonische Nachuntersuchung nach der Studie wurde 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention (entweder zum Abschluss der Studie oder zum vorzeitigen Abbruch der Studie) durchgeführt, um nach schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu fragen. Die Patienten wurden bei Visite 1 gescreent. Bei Visite 2 traten geeignete Patienten in die Phase mit Diät/Bewegung und Metformindosis-Aufdosierung/stabiler Dosis ein, während derer die Patienten mit antidiabetischen Wirkstoffen (AHA) ihre derzeitigen AHA absetzten und mit lokal geliefertem offenem Metformin begannen. Diejenigen Patienten, die vor dem Screening mindestens 10 Wochen lang eine stabile Metformindosis (mg BID täglich oder 850 mg BID) erhalten hatten, setzten die Behandlung mit offenem Metformin fort, das von einer zentralen lokalen Quelle geliefert wurde, und traten direkt in die 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase ein (kombinierte Visite 2/3). Bei Visite 3/Woche –2 waren Patienten, die keine adäquate Blutzuckerkontrolle (d. h. A1C $\geq$ 7,5 % und $\leq$ 11,0 %) nach der dosisstabilen Metformin-Phase erreicht hatten, dann dafür geeignet, in die 2-wöchige, einfach verblindete Placebo-Run-in-Phaseeinzutreten. Bei Visite 4/Tag 1 traten Patienten, die die Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten, in die doppelblinde Behandlungsphase ein und wurden im Verhältnis 1 : 1 zur Behandlung mit Sitagliptin 100 mg q. d. oder Placebo randomisiert. Die Patienten wurden nach Prüfzentrum und Metformindosis stratifiziert (d. h. mit Metformin 500mgBID oder Metformin 850 mg BID). Diese Stratifizierungsvariablen dienten auch als Blockierungsvariablen, so dass ungefähr 50 % der Patienten Metformin 500 mg BID und ungefähr 50 % der Patienten Metformin 850 mg BID einnahmen Sobald ein Patient die nach Meinung des Untersuchers geeignete höchste Metformindosis erreicht hatte (d. h. 500 mg BID oder 850 mg BID), sollte der Patient während der gesamten Studie die gleiche Metformindosis beibehalten. Die folgenden Visiten fanden während der doppelblinden Studienphase nach Visite 4/Tag 1 statt: Visite 5/Woche 6, Visite 6/Woche 12,

		Visite 7/Woche 18 und Visite 8/Woche 24. Patienten, die während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase keine spezifischen Glykämieziele erreichten, sollten eine Ersatztherapie mit Glipizid (offen, lokal durch Verschreibung geliefert) einleiten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine Änderungen an der Durchführung der Studie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle Einschlusskriterien für die Studie erfüllen. Die Haupteinschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst. Alle Labormessungen mussten nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. **<u>Bei Visite 1/Screening</u>** a. Der Patient hat T2DM und ist am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt. b. Der Patient erfüllt eines der folgenden Kriterien, angezeigt durch eine „Ja“-Antwort: 1) Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Metformin und hat einen A1C-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % bei der **Screening-Visite/Visite 1**. ODER 2) Der Patient erhält derzeit eine Metformin-basierte duale Kombinationstherapie [außer einem PPARγ-Wirkstoff (d. h. TZD, Pioglitazon oder Rosiglitazon)] und hat einen A1C ≥ 7,0 % und ≤ 9,0 % bei der **Screening-Visite/Visite 1**. **<u>Bei Visite 3/Woche –2</u>** c. Der Patient hat einen A1C von ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %. **<u>Bei Visite 4/Randomisierung/Tag 1</u>** d. Der Patient zeigt bei der Placebo-Behandlung während des Run-in eine Behandlungstreue von ≥ 85 % (gemessen anhand der Tablettenzählung). **Ausschlusskriterien** Patienten, die ein jegliches der Ausschlusskriterien erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst.

Bei Visite 1/Screening

Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien

a. Der Patienten hat eine Vorgeschichte von Typ 1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mittels C-Peptid ≤ 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l).
b. Der Patient hat einen DPP-4-Inhibitor (wie Sitagliptin, Vildagliptin), ein GLP-1-Analogon (wie Exenatid) oder ein PPARγ-Präparat (ein TZD, entweder Pioglitazon oder Rosiglitazon) eingenommen oder innerhalb der letzten 12 Wochen Insulin benötigt.

Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen

c. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Unverträglichkeit oder Hypersensitivität oder irgendeiner Kontraindikation für Sitagliptin oder Metformin.
HINWEIS: Die Kontraindikation basiert auf der Packungsbeilage/Fachinformation in China

d. Der Patient befindet sich in einem Gewichtsabnahmeprogramm und nicht in der Erhaltungsphase oder hat innerhalb der vergangenen 8 Wochen eine Gewichtsabnahme-Medikation (z. B. Orlistat, Sibutramin oder Rimonabant) begonnen.
e. Der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich eine Behandlung mit immunsuppressiven/immunmodulierenden Wirkstoffen (wie Cyclosporin, Methotrexat, Etanercept), oder der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich eine Behandlung für ≥ 2 aufeinanderfolgende Wochen oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden.
HINWEIS: Inhalative, nasale und topische Kortikosteroide sind erlaubt.

f. Der Patient hat sich innerhalb der letzten 4 Wochen einem chirurgischen Eingriff in Allgemeinnarkose unterzogen oder hat eine größere Operation geplant.
g. Der Patient nimmt derzeit an einer Studie teil oder hat innerhalb der letzten 12 Wochen nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung an einer Studie mit oder ohne ein Prüfpräparat oder -gerät teilgenommen.

Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten

h. Der Patient hat ausschließende Laborwerte, wie in der Tabelle 4-238 aufgeführt:

Tabelle 4-238 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Parameter [1]	Population (falls zutreffend)	Studiengrenze für Ausschluss

Hämoglobin	Männlich	< 11 g/dl (110 g/l)
	Weiblich	< 10 g/dl (100 g/l)
Serum-ALT und/oder Serum-ALT [2]		> 2,0-mal obere Normgrenze (ONG).
Serumkreatinin	Männlich	≥ 1,4 mg/dl (123 µmol/l)
	Weiblich	≥ 1,3 mg/dl (114,9 µmol/l)
Geschätzte eGFR [3]		< 60 ml/min/1,73 m²
TSH [4]		Außerhalb des Normalbereichs des Zentrallabors
Triglyzeride (TG) [5]		> 600 mg/dl (6,78 mmol/l)

[1] Wenn Screening-Labore wiederholt werden, sollte das letzte Laborergebnis für die Aufnahme verwendet werden

[2] Patienten, deren Serum-ALT oder -AST diesen Grenzwert überschreitet, können einmalig erneut untersucht werden, wenn der Prüfarzt nicht glaubt, dass der Wert den Status des Patienten widerspiegelt

[3] Verwenden der Modifikation der Diät bei Nierenerkrankungen (MDRD)-Formel.

[4] Hypothyreote Patienten mit abnormaler TSH können nach einer stabilen Schilddrüsenersatztherapie von mindestens 5 Wochen erneut gescreent werden.

[5] Bei Patienten mit erhöhter TG kann eine lipidsenkende Medikation eingeleitet oder angepasst werden und in

der Studie fortgesetzt werden, wenn eine wiederholte Messung das Ausschlusskriterium nicht mehr erfüllt. HINWEIS: Die Patienten müssen in den 4 Wochen vor Visite 4/Tag 1 ein stabiles Lipidsenker-Regime erhalten.

Bei Visite 2

i. Ein Patient, der sich einem Auswaschen anderer AHA unterzogen hat, berichtete von einem Nüchtern-Glukosewert von > 270 mg/dl (15,0 mmol/l) (bestimmt entweder durch Fingerstich oder FPG), der 2-mal oder häufiger über einen Zeitraum von 72 Stunden während der AHA-Auswaschphase auftrat und der Phase der Metformin-Titration/dosisstabilen Phase auftrat.

HINWEIS: Wenn ein Patient dieses Kriterium während des Auswaschens erfüllt und er 500 mg Metformin BID einnimmt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Stattdessen kann der Patient, wenn das Stratum 850 mg BID noch nicht abgeschlossen ist, einer Metformin-Aufdosierung bis 850 mg BID gefolgt von einer 8-wöchigen Dosisstabilisierungsphase unterzogen werden. Wenn der Patient das Absetzen nach Beendigung der

		Metformin-Titration erfüllt, MUSS der Patient ausgeschlossen werden. **Bei Visite 4/Tag 1/Randomisierung** j. Der Patient hat einen Fingerstich-Nüchternwert am Prüfzentrum von > 260 mg/dl (14,4 mmol/l) oder < 130 mg/dl (7,2 mmol/l). **HINWEIS:** Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 7 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Glukosemessung durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte und/oder dem FPG-Wert bei **Visite 3/Woche –2** widerspiegelt. Die aktuelle Visite sollte in eine ungeplante Visite geändert und der Patient für **Visite 4/Tag 1** neu einbestellt werden. Wenn die wiederholte Messung des Patienten bei der neu eingeplanten **Visite 4/Tag 1** dieses Ausschlusskriterium erfüllt, **MUSS** er ausgeschlossen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	18 Prüfzentren in China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Sitagliptin** Sitagliptin (JANUVIA) 100 mg q. d. ist die zugelassene Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion und solche mit leichter Niereninsuffizienz (d. h. Patienten mit eGFR ≥ 50 ml/min). **Metformin** Bei einer Dosis von 1500 mg pro Tag wird eine nahezu maximale Wirksamkeit erreicht, jedoch ist diese Dosis für einige Patienten aufgrund der schlechten (größtenteils gastrointestinalen) Verträglichkeit nicht möglich. Daher mussten alle in die Studie aufgenommenen Patienten Metformindosen von 500 mg BID oder 850 mg BID einnehmen **Placebo** Die Patienten wurden angewiesen, eine Tablette Sitagliptin 100 mg oder eine passende Placebo-Tablette einmal täglich vor dem Frühstück einzunehmen. **Verabreichung** Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung aussetzen. Die Patienten wurden angewiesen, an den Tagen der Studienvisiten Begleitmediaktion gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. Offene Prüfintervention

		Die Patienten mussten ihre morgendliche Dosis von doppelblindem Metformin an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisite nach der Randomisierung zurückhalten. Visiten mit Mahlzeit-Toleranztest (MTT) Bei Visite 4/Tag 1 mussten die Patienten die erste Dosis doppelblinder Prüfintervention als bezeugte Dosis nach Abschluss aller Studienverfahren (einschließlich aller Blutproben des 2-Stunden-MTT) einnehmen. Metformin wurde kurz vor der Mahlzeit für den MTT eingenommen. Patienten, die sich bei Visite 8/Woche 24 oder einem Abbruchbesuch einem MTT unterzogen hatten, nahmen ihre doppelblinde Prüfintervention aus der Flasche, die bei der vorherigen Visite ausgegeben worden war, als bezeugte Dosis zusammen mit Metformin unmittelbar vor dem Einnehmen der Standardmahlzeit für den MTT und nach der Entnahme der Nüchtern-Blutproben außer für den MTT. Die Dosierungsverfahren vor dem MTT sind in Abschnitt 2.4.2.6 und Abschnitt 3.2.3.7 des Prüfplans beschrieben (siehe im Anhang [16.1.1.1]). Einzelheiten des MTT sind im nachfolgenden Abschnitt 9.5.1 dargestellt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt** • Veränderung des A1C gegenüber der Baseline in Woche 24. **Sekundäre Endpunkte** • Veränderung der Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (mg/dl) gegenüber der Baseline in Woche 24. • Veränderung der Nüchtern-Plasmaglukose (mg/dl) gegenüber der Baseline in Woche 24. **Weitere Endpunkte** • Anteil der Patienten, die in Woche 24 die A1C-Ziele < 7,0 % erreichen. • Anteil der Patienten, die in Woche 24 die A1C-Ziele < 6,5 % erreichen. • Veränderung von Insulin, HOMA-β, HOMA-IR und QUICKI gegenüber der Baseline in Woche 24. • Prozentuale Änderung gegenüber der Baseline in Woche 24 für die Endpunkte, die vom Lipidpanel gemessen oder abgeleitet werden (d. h. Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin [LDL-C], High-Density-Lipoprotein-Cholesterin [HDL-C] und Triglyceride [TGs]). **Sicherheitsendpunkte** Sicherheitsendpunkte der Stufe 1 umfassen unerwünschte Hypoglykämie-

		Ereignissen und unerwünschte GI-Ereignissen sowie Veränderungen des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 24. Andere Sicherheitsendpunkte umfassen negative Ereignissen und vordefinierte Grenzwerte für Veränderungen sowie Veränderungen der Laborparameter (einschließlich Blutchemie und Hämatologie) sowie der Vitalzeichen gegenüber der Baseline in Woche 24. <u>Stufe 1</u> • Hypoglykämie-UE • Ausgewählte GI-UE (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen) • Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 24 <u>Stufe 2</u> • Zusammenfassung aller UE • Zusammenfassung aller schwerwiegender UE • Zusammenfassung aller medikamentenbedingter UE • Zusammenfassung aller schwerwiegender und medikamentenbedingter UE • Abbruch aufgrund eines UE • UE, SOC oder PDLC <u>Stufe 3</u> • UE, SOCs oder PDLCs (Inzidenz < 4 Patienten in allen Behandlungsgruppen) • Veränderungen gegenüber den Baseline-Ergebnissen (Labormessungen und Vitalzeichen)<u>.</u>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 400 Patienten wird die Randomisierung von 200 Patienten in jeden der zweiBehandlungsarme ergeben. Wenn Patientenabbrüche ohne Erfassung einer Messung nach Randomisierung ermöglicht werden, stehen ungefähr 180 Patienten in jeder Gruppe für die Analyse der Primärhypothese zur Verfügung. Bei Verwendung einer Standardabweichung (SD) von 1,0 % hat eine Stichprobengröße von 180 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 99 %, um einen wahren Unterschied von 0,5 % in der mittleren Veränderung des A1C gegenüber der Baseline zwischen den zwei individuellen Behandlungsgruppen(α = 0,05, zweiseitig) nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant

	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeigneten Patienten wird bei Visite 4/Tag 1 eine Zuordnungsnummer zugeteilt, die auf verblindete Weise angibt, welche Behandlung sie erhalten sollen. Jedem Patienten kann nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden. Die Zuordnungsnummern werden der Behandlung mit Sitagliptin 100 mg q. d. oder Placebo im Verhältnis 1 : 1 basierend auf einem computergenerierten Zuordnungsplan zufällig zugeteilt. Die Randomisierung wird nach Prüfzentrum und Metformindosis stratifiziert (d. h. mit Metformin 500 mg BID oder Metformin 850 mg BID).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Prüfzentrum und Metformindosis stratifiziert (d. h. mit Metformin 500 mg BID oder Metformin 850 mg BID).
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	Alle geeigneten Patienten sollten bei Visite 4/Tag 1 die nächste am Prüfzentrum verfügbare fortlaufende Zuordnungsnummer (allocation number, AN) erhalten und im Verhältnis 1 : 1 zu Sitagliptin oder Placebo randomisiert werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Abteilung für klinische Biostatistik erstellt den randomisierten Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung.
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,	a) Ja b) Ja c) Ja Dies war eine doppelblinde Studie mit interner Verblindung. Das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das MSD-Forschungspersonal blieben während der Studienphase für die Zuordnung der Patientenbehandlung verblindet.

	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Zuteilungspläne und verblindeten Lieferungen von Sitagliptin wurden vom SPONSOR geliefert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten wurden angewiesen, eine Tablette Sitagliptin 100 mg oder eine passende Placebo-Tablette einmal täglich vor dem Frühstück einzunehmen. Alle Sitagliptin 100 mg-Tabletten und passend aussehende Placebo-Tabletten wurden von MSD hergestellt und verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Statistische Methoden für Wirksamkeitsanalysen</u>** Die Analysen aller Wirksamkeitsvariablen verwendeten den Ansatz des vollständigen Analysesatzes (Full Analysis Set, FAS). Die FAS-Population war ein Subset aller randomisierter Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung einnahmen und bei denen eine Baseline-Messung und eine Messung nach der Randomisierung durchgeführt wurde. Eine Population von Absolventen der Woche 24 wurde in Woche 24 als sekundäre Analysepopulation für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Die Population der Absolventen von Woche 24 war eine Subgruppe der FAS-Population ohne Patienten mit keiner Messung in Woche 24 (d. h. relativer Tag > 147). Um die primäre Hypothese zu überprüfen, wurde die mittlere A1C-Abnahme durch Sitagliptin gegenüber der Baseline in Woche 24 mit der von Placebo verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von der Sitagliptin- und Placebo-Behandlungsgruppen, wie sie durch die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete Terme für die Behandlung, Prüfzentrum, Metformindosisstufe (d. h. 1000 mg/Tag oder 1700 mg/Tag) und eine Kovariate für den Baseline-A1C. Die Metformindosis wurde im ANCOVA-Modell als kategoriale Variable behandelt. Die Interaktion Behandlung nach Zentrum wurde für die Veränderung des A1C gegenüber der Baseline in Woche 24 beurteilt. Das ANCOVA-Modell beinhaltete Terme für die Behandlung, Prüfzentrum, die Interaktion Behandlung nach Zentrum und die Metformindosisstufe (d. h. 1000 mg/Tag oder 1700 mg/Tag) und den Baseline-A1C-Wert als Kovariaten. Alle anderen Endpunkte der kontinuierlichen Wirksamkeit, mit Ausnahme von Triglyceriden, wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei die relevante Baseline-Wirksamkeitsmessung als Kovariate ersetzt wurde. Die Veränderung des A1C gegenüber der Baseline für Patienten mit Metformin 1000 mg/Tag oder Metformin 1700 mg/Tag wurde unter Verwendung des ANCOVA-Modells basierend auf Daten aus

		dem entsprechenden Metformin-Stratum analysiert. Triglyceride wurden mit einer nicht-parametrischen Methode analysiert: eine ANCOVA, die auf Tukeys normalisierten Rängen auf der Veränderung gegenüber der Baseline basiert. Dieses Modell hatte die gleichen Terme und Kovariate wie das primäre ANCOVA-Modell. Für diese Analyse wurden die Effekte innerhalb der Behandlung anhand von Medianen und zwischen den Behandlungen anhand der Hodges-Lehmann-Schätzung mit einem entsprechenden verteilungsfreien 95 %-Konfidenzintervall (KI) basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentests geschätzt. Fehlende Werte wurden aus der letzten beobachteten Messung nach der Baseline imputiert, sofern vorhanden. Ein sekundärer Ansatz für den Umgang mit fehlenden Daten für primäre und sekundäre Endpunkte war eine von Liang und Zeger vorgeschlagene Methode der longitudinalen Datenanalyse (LDA). Dieses LDA-Modell beinhaltete sowohl Baseline-Messungen als auch Messungen nach der Baseline als Reaktionsvariablen und enthielt Terme für die Behandlung, das Prüfzentrum, die Metformindosishöhe, die Zeit, die Interaktion der Zeit nach Prüfzentrum, die Interaktion der Zeit nach Metformindosis und die Interaktion der Zeit nach der Behandlung, mit einer Einschränkung des gleichen Baseline-Mittels über Behandlungsgruppen hinweg (aufgrund der Randomisierung). Die Woche wurdeals eine kategoriale Variable behandelt, so dass keine Beschränkung für die Kurve der Mittel über der Zeit bestand. Der Behandlungsunterschied hinsichtlich der mittleren Veränderung gegenüber der Baseline bis zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde geschätzt und anhand dieses Modells getestet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen wiederzugeben. Analysen in der Absolventenanalyse wurden als Sensitivitätsanalysen für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Eine Analyse des Anteils der Patienten, die die A1C-Ziele in Woche 24 erreichten (< 7,0 % primär, < 6,5 % sekundär), wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt, mit denselben Termen und derselben Kovariate wie das oben beschriebene ANCOVA-Modell. Der Unterschied in den Anteilen und sein 95 %-Konfidenzintervall wurden mit der stratifizierten M&N-Methode (durch Metformindosis-Stratifizierung mit Mantel-Haenszel-Gewicht) berechnet. Darüber hinaus wurden die Punktschätzung des relativen Risikos zwischen zwei Behandlungsgruppen und asymptotische Wald-95 %-Konfidenzgrenzen auch für den Anteil der Patienten geliefert, die die A1C-Ziele erreichten. Diese Analysen wurden als unterstützende Analysen betrachtet. Um den störenden Einfluss der glykämischen Ersatztherapie zu vermeiden, schlossen alle Wirksamkeitsanalysen Daten aus, die nach Einleitung der glykämischen Ersatztherapie eingeholt wurden.

		Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer und dem Log-Rank-Test durchgeführt. Der Anteil der in jeder Behandlungsgruppe mit Notfallmedikation behandelten Patienten wurde zusammengefasst. Tabelle 9-5 enthielt eine Zusammenfassung der Analysen für die wichtigsten Wirksamkeitsvariablen. Für andere Variablen wurde nur ANCOVA (oder ggf. logistische Regression) verwendet, und die fehlenden Daten wurden mittels LOCF gehandhabt. **Sicherheitsanalyse** Für Sicherheitsanalysen wurden, sofern nicht anders angegeben, alle statistischen Vergleiche mit 95 %-Konfidenzintervallen durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen basierten auf den beobachteten Daten (data as observed, DAO), d. h. es wurde keine Imputation für fehlende Daten durchgeführt. Sicherheitsdaten nach Beginn der glykämischen Ersatztherapie wurden zensiert (d. h. als fehlend behandelt), um den störenden Einfluss der Ersatztherapie zu vermeiden. Für die Sicherheitsendpunkte wurde eine unterstützende Analyse durchgeführt, in die alle Daten unabhängig von der Einleitung der Ersatztherapie einbezogen wurden. Sicherheitsanalysen wurden für die gesamte Kohorte und für jede Metformindosisstufe separat durchgeführt. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine klinische Überprüfung aller relevanten Parameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignissen, vordefinierter Grenzwerte für Veränderungen (PDLCs), Laboruntersuchungen und Vitalzeichen. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse folgte einem mehrstufigen Ansatz. Die Stufen unterschieden sich in Bezug auf die durchgeführten Analysen. Die Sicherheitsparameter oder unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die als a-priori identifiziert wurden, bilden Endpunkte, die inferentiellen Tests für die statistische Signifikanz mit p-Werten und 95 %-Konfidenzintervallen für Vergleiche zwischen Gruppen unterlagen. Andere Sicherheitsparameter wurden als Stufe 2 oder Stufe 3 angesehen. Parameter der Stufe 2 wurden via Punktschätzungen mit 95 %-Konfidenzintervalle für Vergleiche zwischen Gruppen beurteilt; für Sicherheitsendpunkte der Stufe 3 wurden nur Punktschätzungen pro Behandlungsgruppe geliefert. Unerwünschte Ereignissen (Preferred Terms (PT) und Systemorganklassen (system organ class; SOC)) und PDLC von Laborparametern, und Vitalzeichen, die nicht als Endpunkte von besonderem Interesse vorspezifiziert waren, wurden als zu „Stufe 2“ oder „Stufe 3“ zugehörig klassifiziert, basierend auf der Anzahl der beobachteten Ereignisse. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 erforderte, dass mindestens 4 Patienten in

		irgendeiner Behandlungsgruppe das Ereignis aufweisen oder das PDLC-Kriterium erfüllten (die breiten klinischen und labormedizinischen Kategorien der unerwünschten Ereignisse, die aus dem Prozentsatz der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen, einem medikamentenbedingten unerwünschten Ereignis, einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, einem sowohl medikamentenbedingten als auch einem schwerwiegenden Ereignis und eines Abbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses bestehen, werden als Endpunkte der Stufe 2 betrachtet); alle anderen unerwünschten Ereignisse und PDLCs wurden als Stufe 3 angesehen. Wie in Tabelle 9-6 zusammengefasst, waren Sicherheitsendpunkte der Stufe 1 Hypoglykämie, unerwünschte GI-Ereignisse und Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 24. p-Werte (nur Stufe 1) und 95 %-Konfidenzintervalle (Stufe 1 und Stufe 2) wurden für Unterschiede zwischen den Behandlungen im prozentualen Anteil der Patienten mit Ereignissen angegeben. Diese Analysen wurden stratifiziert nach der Metformindosishöhe mit der Miettinen- und Nurminen-Methode (M&N-Methode), einer bedingungslosen, asymptotischen Methode, durchgeführt. Die Schwelle von mindestens 4 Patienten wurde für Stufe 2 gewählt, da das 95 %-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der prozentualen Inzidenz immer Null enthalten würde, wenn jede Behandlungsgruppe weniger als 4 Patienten hätte und somit wenig zur Interpretation potenziell bedeutsamer Unterschiede beitragen würde. Da viele 95 %-Konfidenzintervalle ohne Anpassung für Multiplizität bereitgestellt werden können, sind die Konfidenzintervalle als hilfreiche deskriptive Maßnahme zur Überprüfung und nicht als formale Methode zur Beurteilung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen für unerwünschte Ereignisse und vordefinierte Grenzwerte für Veränderungen anzusehen. Die Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline wurde mit der oben beschriebenen ANCOVA-Methode für A1C analysiert, wobei das Körpergewicht zur Baseline als Kovariable ersetzt wurde und die mittlere Veränderung der LS gegenüber der Baseline über die Zeit mit den entsprechenden Standardfehlern aufgetragen wurde. Veränderungen der Laborparameter und Vitalzeichen, die nicht als Endpunkte von besonderem Interesse festgelegt worden waren, gegenüber der Baseline wurden als Stufe-3-Sicherheitsparameter betrachtet. Zusammenfassende Statistiken für Baseline, unter Behandlung und Veränderung gegenüber den Baseline-Werten wurden in Tabellenform zur Verfügung gestellt. Die mittlere Veränderung gegenüber der Baseline über die Zeit wurde mit den entsprechenden Standardfehlern aufgetragen. **<u>Analyse von Hypoglykämie</u>**

		Die Stufe-1-Analyse der Hypoglykämie umfasste die Anteile der Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Werte, unabhängig vom Fingerstich-Glukosewert, wie auf dem CAH-CRF aufgezeichnet: • Alle Episoden (symptomatisch oder asymptomatisch). Eine asymptomatische Episode wurde definiert als eine Episode ohne Symptome einer Hypoglykämie, aber mit einem Fingerstich-Glukosespiegel von ≤ 70 mg/dl. • Symptomatische Episoden • Schwere Episoden. Eine schwere Episode wurde als eine Episode definiert, die medizinische oder nicht-medizinische Hilfe erforderte. • Schwere Episoden, die medizinische Unterstützung erforderten. Episoden, die ein deutlich herabgesetztes Bewusstseinsniveau, Bewusstlosigkeit oder Krampfanfälle beinhalteten, wurden als medizinische Unterstützung erforderlich eingestuft, unabhängig davon, ob medizinische Unterstützung stattgefunden hat. • Schwere Episoden, die die nichtmedizinische Unterstützung durch eine andere Person erforderten. Die folgenden Punkte wurden ebenfalls zusammengefasst (aber nicht analysiert): • Der Anteil der Patienten mit jedem der oben genannten Hypoglykämie-Endpunkte der Stufe 1, aufgeschlüsselt nach der Kategorie der Fingerstich-Glukose (< 50 mg/dl, ≤ 70 mg/dl, > 70 mg/dl oder unbekannt). • Der Anteil der Patienten mit asymptomatischen Episoden, aufgeschlüsselt nach der Kategorie der Fingerstich-Glukose (< 50 mg/dl, ≤ 70 mg/dl). • Die Ereignisraten von Hypoglykämie (Episoden je 100 Patientenjahre) • Die Verteilung der Anzahl der Episoden pro Patient • Auslösende Faktoren für Episoden der Stufe 1 In den Sicherheitstabellen der unerwünschten Ereignisse wurde der CRF für unerwünschte Ereignisse als Quelle für die Meldung von Hypoglykämie verwendet. Die obigen Analysen basierten auf dem Arbeitsblatt Klinische Beurteilung der Hypoglykämie. Diese beiden Ansätze können zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, die auf der Beurteilung der im Hypoglykämie-Protokoll gesammelten Informationen durch den Prüfarzt beruhen. Alle Unterschiede zwischen den beiden Erhebungsmethoden wurden untersucht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt über verschiedene Untergruppen hinweg konsistent war, wurde die Schätzung des Behandlungseffekts zwischen den Gruppen (mit einem nominalen 95 %-KI) für den primären Endpunkt geschätzt und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariable aufgetragen:

		• Baseline-A1C-Spiegel (> oder ≤ Median) • Alterskategorie (> 65 oder ≤ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich oder männlich) • BMI (> oder ≤ Median) • Dauer des Diabetes (> oder ≤ Median) Die Konsistenz des Behandlungseffektes bei der A1C-Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 24 wurde anhand des ANCOVA-Modells mit den zusätzlichen Termen des Subgruppenfaktors und der Interaktion Subgruppe nach Behandlung beurteilt. Behandlungseffekte und nominale 95 %-Konfidenzintervalle nach Kategorie für die oben aufgeführten Klassifikationsvariablen wurden berichtet sowie grafisch dargestellt. Formale statistische Tests dieser Interaktionen wurden nicht durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Sitagliptin:** a) n = 197 b) n = 197 c) n = 191 **Placebo:** a) n = 198 b) n = 198 c) n = 194
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin:** Abgebrochen: n = 23 • Klinisches UE n = 9 • Mangelnde Wirksamkeit n = 1 • Lost-to-Follow-up n = 4 • Andere Gründe n = 2 • Prüfplanabweichung n = 3 • Patient umgezogen n = 4 **Placebo:**

		Abgebrochen: n = 16 • Klinisches UE n = 3 • Labor-UE n = 2 • Lost-to-Follow-up n = 2 • Andere Gründe n = 2 • Prüfplanabweichung n = 2 • Einwilligung zurückgezogen n = 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPE): 13. Januar 2009 Datum des Studienendes (LPLV): 09. August 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

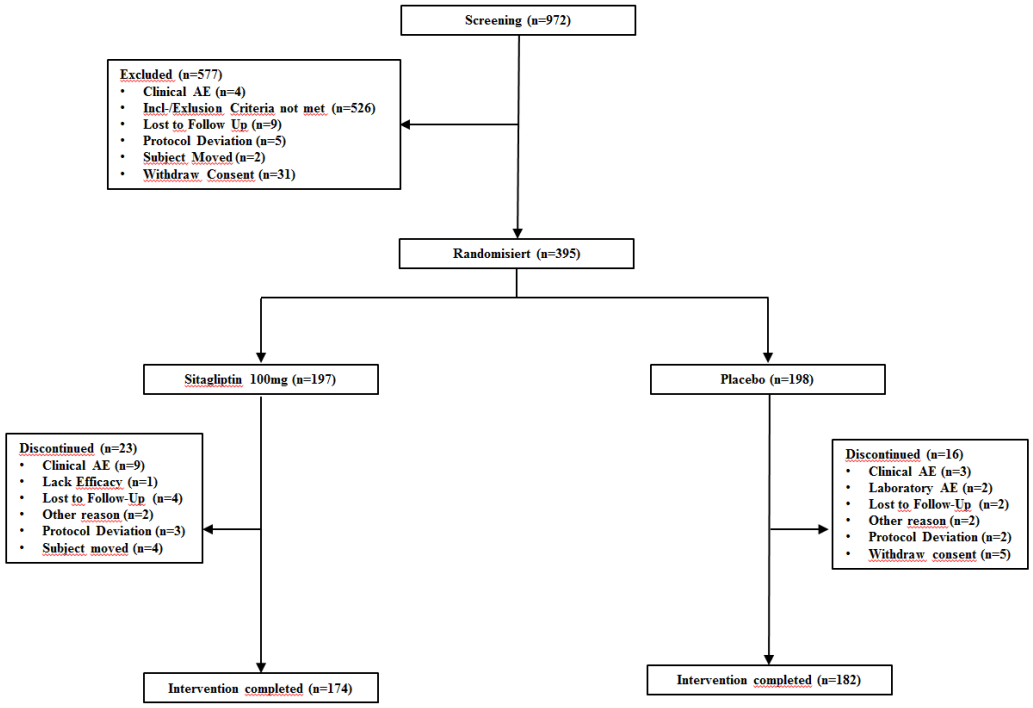


Abbildung 4-43: Flow-Chart zur Studie P074

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P079

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Hypothesen</u>** Bei nicht vorbehandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und mittelschwerer bis schwerer Hyperglykämie mit Diät und Bewegung: **Primär:** (1) Nach 18 Behandlungswochen senkt Sita/Met-FDC den A1C-Wert stärker als eine Metformin-Monotherapie. (2) Die Sita/Met-FDC ist gut verträglich. **Sekundär:** Phase A (1) Nach 18 Behandlungswochen führt die Sita/Met-FDC zu einem höheren Anteil an Patienten, die das Glykämieziel von A1C < 7,0 % erreichen. (2) Nach 18 Behandlungswochen senkt die Sita/Met-FDC die FPG stärker als Metformin. **<u>Ziele</u>** **Primär** (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin auf den A1C-Wert in Woche 18. (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Sita/Met-FDC in Woche 18. **Sekundär** Phase A (1) Beurteilung der Wirksamkeit von Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin auf den Anteil der Patienten, die die Glykämieziele von A1C < 7,0 % und < 6,5 % in Woche 18 erreichen. (2) Beurteilung der Wirksamkeit der Sita/Met-FDC und Metformin die FPG in Woche 18. (3) Beurteilung der Wirksamkeit der Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin auf das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin in Woche 18. (4) Beurteilung der Wirksamkeit der Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin auf OMA-β und HOMA-IR in Woche 18. Phase B (5) Beurteilung der Wirksamkeit der Strategie des Beginns mit der Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin auf den A1C-Wert in Woche 44.

		(6) Beurteilung der Wirksamkeit der Strategie des Beginns mit der Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin auf den Anteil der Patienten, die die Glykämieziele von A1C < 7,0 % und < 6,5 % in Woche 44 erreichen. (7) Beurteilung der Wirksamkeit der Strategie des Beginns mit der Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin auf die Anzahl zusätzlicher antidiabetischer Wirkstoffe (AHA) in Woche 44 und auf die Zeit bis zur Zugabe anderer antidiabetischer Wirkstoffe während Phase A und Phase B.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine randomisierte, doppelblinde, mit aktivem Vergleichspräparat (Metformin) kontrollierte Studie. Insgesamt wurden 1250 Patienten mit T2DM randomisiert. Die Studie dauerte 45 Wochen mit 7 klinischen Visiten für jeden Patienten und 2 Telefongesprächen. Das Design der Studie umfasste eine 1-wöchige Screeningphase (Visite 1 bis Visite 2) und eine 44-wöchige doppelblinde, aktive Behandlungsphase. Die aktive Behandlungsphase setzte sich zusammen aus Phase A (18-wöchige Dauer; Visite 2 bis Visite 5) und Phase B (26-wöchige Dauer; Visite 5 bis Visite 7). Bei Visite 2/Tag 1 erhielten alle Patienten, die die Aufnahmekriterien erfüllten, eine Beratung über Diät und Bewegung und wurden im Verhältnis 1 : 1 zu einer der beiden aktiven Behandlungsgruppen randomisiert: Sita/Met-FDC oder Metformin allein.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle Einschlusskriterien für die Studie erfüllen. Die Haupteinschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst. Alle Labormessungen waren nach einem nächtlichen Fasten von ≥ 10 Stunden durchzuführen. **<u>Bei Visite 1/(Screening)</u>** a. Patient hatte T2DM b. Patient war am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 Jahre und ≤ 78 Jahre alt c. Der Patient hatte einen A1C-Wert ≥ 7,5 % und war für die orale Therapie geeignet d. Der Patient hat in den letzten 4 Monaten keine antidiabetische Therapie erhalten

Ausschlusskriterien

Bei Visite 1

Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien

(1) Der Patient hatte eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes mellitus oder von Ketoazidose.

Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen

(2) Der Patient hatte eine Vorgeschichte von Unverträglichkeit oder Hypersensitivität gegenüber Metformin oder hatte irgendeine Kontraindikation für die Verwendung von Metformin.

(3) Der Patient war zuvor mit Sitagliptin behandelt worden oder hat zuvor an einer klinischen Studie teilgenommen und einen DPP-4-Inhibitor oder ein Inkretinmimetikum (z. B. Exenatid) erhalten.

Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten

Der Patient hatte einen ausschließenden Laborwert gemäß

(4) Tabelle 4-240.

Tabelle 4-240 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Laboratory Exclusion Criteria

Parameter†	Population (If Applicable)	Study Limit for Exclusion
Creatinine§	Male	≥1.4 mg/dL (123.2 µmol/L)
	Female	≥1.3 mg/dL (114.4 µmol/L)
Estimated Creatinine Clearance§‡ (Cockcroft-Gault formula)		<60 mL/min
ALT		>2 times ULN
AST		>2 times ULN

† If screening labs are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.
§ Either elevated creatinine or decreased estimated creatinine clearance lead to exclusion of the patient.
‡ Patients whose serum creatinine does *not* meet the exclusion criteria, but whose estimated creatinine clearance is <60 mL/min but ≥50 mL/min, may have a measured creatinine clearance (i.e., based upon a 24-hour urine collection). After consultation with and approval by the Merck Clinical Monitor, these patients may be eligible if their *measured* creatinine clearance is ≥60 mL/min.

Bei Visite 2

(5) Der Patient hatte am Prüfzentrum einen durch Fingerpunktion gewonnenen Glukosewert von < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 320 mg/dl (17,8 mmol/l).

Hinweis: Wenn der Patient dieses Ausschlusskriterium erfüllte UND der Prüfarzt davon ausging, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte und/oder des FPG-Werts von Visite 1 widerspiegelte, wurde der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen. Die aktuelle Visite wurde in eine „ungeplante Visite“ geändert und der Patient wurde für Visite 2 neu einbestellt. Wenn der Patient bei der neu

		eingeplanten Visite 2 dieses Ausschlusskriterium erfüllte, wurde er ausgeschlossen**.**
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	229 Prüfzentren: 224 in den USA und 5 in Puerto Rico erhielten die zustimmende Bewertung durch das IRB und erhielten die Prüf- und Vergleichsintervention.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Sita/Met-FDC** Die Behandlung mit Sita/Met-FDC wurde mit einer Dosis von 50/500 mg zweimal täglich begonnen und über 4 Wochen auf 50/1000 mg zweimal täglich aufdosiert. **Metformin** Parallel begann die Behandlung mit Metformin mit 500 mg zweimal täglich und wurde über 4 Wochen auf 1000 mg zweimal täglich aufdosiert. **Verabreichung** Die Patienten wurden angewiesen, ihr Prüfintervention/passende Placebos als orale Tabletten täglich mit den Morgen- und Abendmahlzeiten einzunehmen. **Doppelblinde Studienmedikation** Patienten, die die volle Dosis Sita/Met-FDC (50/1000 mg zweimal täglich) oder die volle Dosis Metformin (1000 mg zweimal täglich) nicht vertragen haben, durften die Sita/Met-FDC bzw. Metformin verblindet verringern. Patienten, die nicht mindestens Sita/Met-FDC 50/500 mg zweimal täglich oder Metformin 500 mg zweimal täglich 6 Wochen nach Therapiebeginn vertragen haben, mussten aus der Studie herausgenommen werden. Patienten mussten ihre morgendliche Dosis doppelblinder Prüfintervention an Tagen mit Studienvisiten für alle prüfplanspezifischen Studienvisiten nach der Randomisierung zurückhalten. Die Patienten mussten angewiesen werden, an den Tagen der Studienvisiten Begleitmedikation gemäß den Anweisungen des verschreibenden Arztes einzunehmen. **Andere Antidiabetika während Phase A** Für Patienten, die während Phase A die vorgegebenen Glykämiekriterien erfüllten, hatte der Prüfarzt die Möglichkeit, zusätzliche Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Meglitinide, Thiazolidindione) hinzuzufügen. Eine ungeplante Visite konnte jederzeit durchgeführt werden, um das antidiabetische Therapieschema eines Patienten anzupassen. Wenn der Prüfarzt glaubte, dass die Glykämiekontrolle unter Verwendung der im Prüfplan angegebenen Optionen nicht erreicht werden konnte, musste der Patient aus der Studie genommen werden. Die Zugabe von anderen Antidiabetika als denen, die im Prüfplan für einen Patienten angegeben waren, der die prüfplanspezifischen Glykämiekriterien nicht erreichte, war

		während Phase A der Studie nicht erlaubt. **Andere Antidiabetika während Phase B** Dieselben Klassen zusätzlicher Antidiabetika, die während Phase A der Studie erlaubt waren, waren auch während Phase B erlaubt. Im Gegensatz zu Phase A gab es während Phase B keine prüfplanspezifischen Glykämiekriterien. Vielmehr sollte der Prüfarzt die Gute klinische Praxis (good clinical practice; GCP) berücksichtigen, um zu bestimmen, ob eine zusätzliche antidiabetische Therapie erforderlich war, basierend auf per Fingerstich ermittelten Glukosewerten und nicht maskierten FPG- und A1C-Werten des Zentrallabors. Wie in Phase A konnte eine ungeplante Visite jederzeit durchgeführt werden, um das antidiabetische Therapieschema eines Patienten anzupassen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die primären Ziele waren wie folgt: (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin auf den A1C-Wert in Woche 18. (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Sita/Met-FDC in Woche 18. Das primäre Ziel 1 wurde durch statistische Untersuchung der Primärhypothese 1 unter Verwendung eines ANCOVA-Modells untersucht. Die primäre Hypothese sagt aus, dass die Sita/Met-FDC den A1C-Wert nach 18 Behandlungswochen stärker senkt als eine Metformin-Monotherapie. Das primäre Ziel wurde durch die Evaluierung der primären Hypothese 2 untersucht, dass die Sita/Met-FDC gut vertragen wird, und zwar über die Untersuchung und deskriptive Begutachtung einer großen Zahl Sicherheitsparameter, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborwerte und Vitalzeichen nach einem mehrstufigen Ansatz. Die sekundären Ziele waren wie folgt: Beurteilung der Wirksamkeit der Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin in Woche 18 auf: (1) auf den Anteil der Patienten, die die Glykämieziele von A1C < 7,0 % und < 6,5 % erreichen (2) Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) (3) Proinsulin-zu-Insulin-Verhältnis (4) HOMA-β und HOMA-IR Das glykämische Ziel von A1C < 7,0 % im sekundären Ziel 1 und sekundären Ziel 2 wurde durch statistische Untersuchungen der sekundären Hypothesen 1 und 2 angesprochen. Diese beiden sekundären Hypothesen besagen, dass in Woche 18 im Vergleich zu Metformin die Sita/Met-FDC Folgendes bietet: (1) einen höheren Anteil von Patienten, die das Glykämieziel von A1C < 7,0 % erreichen. (2) Eine stärkere Reduzierung

		der FPG. Beurteilung der Wirksamkeit der Strategie des Beginns mit der Sita/Met-FDC im Vergleich zu Metformin auf den A1C-Wert (5) nach 44 Wochen (6) Anteil der Patienten, die die Glykämieziele von A1C < 7,0 % und < 6,5 % erreichen (7) Die Anzahl der zusätzlichen Antidiabetika und die Zeit bis zur Zugabe anderer Antidiabetika. Diese sekundären Ziele wurden durch entsprechende sekundäre Endpunkte ohne formale Hypothesen untersucht. Diese sekundären Ziele wurden durch entsprechende sekundäre Endpunkte ohne formale Hypothesen untersucht.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die folgenden Änderungen wurden vorgenommen: Im SAP waren versehentlich Analysen des Proinsulin-Insulin-Verhältnisses, von HOMA-β und HOMA-IR in Woche 44 eingetragen. Diese Daten waren jedoch nicht zur Erfassung in Phase B vorgesehen, sodass diese Analysen nicht durchgeführt wurden. Alle anderen Analysen wurden wie im SAP angegeben durchgeführt. Nach Abschluss von Phase A der Studie wurden Verstöße gegen einige der Anforderungen der GCP am Prüfzentrum Nr. 079011301 festgestellt. Die Schwere der Verstöße gegen die Anforderungen der Guten Klinischen Praxis führte zum Ausschluss der Daten aller 4 randomisierten Patienten in den primären Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit in Woche 18 (Phase A) und Woche 44 (Phase B), und der klinischen Studienbericht schließt die Daten aller 4 Patienten aus, die an diesem Prüfzentrum randomisiert wurden. Für eine vollständige Offenlegung sind die Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit der Phase A (Wochen 0–18) einschließlich der 4 Patienten von Prüfzentrum 079011301 in Anhang [16.2.7; 16.1.12.22] zu finden; eine Analyse des A1C-Wertes in Woche 44 einschließlich der Daten von diesem Prüfzentrum ist in Anhang [16.2.4] enthalten. Um den Kontext des Hinzufügens weiterer AHA zu verstehen, wurden die Verteilung der A1C-Werte in Woche 18 und die Anzahl der Patienten, die während der Phase B zusätzliche AHA begonnen haben, zusammengefasst. Diese Ergebnisse sind in Abschnitt 11 dargestellt. Nach dem Einfrieren der Daten wurden bei einigen Patienten ungewöhnlich große Gewichtsveränderungen gegenüber der Baseline festgestellt (z. B. Veränderung um mehr als 40 kg). Um die Auswirkungen potenzieller Ausreißer zu minimieren, wurde ein nichtparametrisches ANCOVA-Modell unter Verwendung von Rängen als Sensitivitätsanalyse sowohl für Woche 18 als auch für Woche 44 durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 1200 Patienten wird die Randomisierung von 600 Patienten für jeden der beiden Behandlungsarme ergeben. Phase-III-Studien mit Sitagliptin haben in der Vergangenheit etwa 97 % der randomisierten Patienten in die FAS-Population für A1C eingeschlossen.

		Damit stehen etwa 580 Patienten pro Behandlungsgruppe für die primäre Analyse der mittleren Veränderung des A1C-Wertes gegenüber der Baseline zur Verfügung. Diese Studie wurde so dimensioniert, dass die kleineren Effektgrößen zwischen den Gruppen erkannt werden können, die sich aus der Verwendung zusätzlicher AHA in Phase B zur Erreichung der A1C-Ziele ergeben. Bei Verwendung einer Standardabweichung von 1,1 % bedeutet eine Stichprobengröße von 580 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 80 % (99 %), um einen wahren Unterschied von nur 0,18 % (0,26 %) in der mittleren Veränderung des A1C gegenüber der Baseline zwischen der Sita/Met-FDC und Metformin festzustellen. Die Standardabweichung von 1,1 % wurde als obere Grenze eines 95 %-Konfidenzintervalls für die SD für die Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 18 abgeleitet, erhalten durch Bootstrapping von Patienten aus MK-0431 PN036, die noch nicht mit AHA behandelt worden waren und Baseline-A1C- und FPG-Werte in den für diese Studie geplanten Bereichen aufwiesen. Für die Analyse der Patienten am Ziel in Woche 18 liegt die statistische Power bei 80 % (99 %) für den Nachweis einer Zunahme des prozentualen Anteils der Patienten, die das Ziel von A1C < 7 % für Sita/Met-FDC vs. Metformin erreichen, um 8 % (12 %) unter der Annahme, dass zwischen 30 % und 50 % der Patienten mit Metformin-Monotherapie das Ziel erreichen (etwa 38 % der Patienten mit Metformin 1000 mg zweimal täglich in PN036 erreichten dieses Ziel). Unter Verwendung einer Standardabweichung von 42,6 mg/dl (abgeleitet wie bei A1C) wird die Analyse der Veränderung der FPG in Woche 18 gegenüber der Baseline eine statistische Power von 80 % (99 %) haben, um einen Unterschied von etwa 7 mg/dl (11 mg/dl) in der wahren mittleren Veränderung zwischen der Sita/Met-FDC und Metformin nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mithilfe des interaktiven Sprachbeantwortungssystems (interactive voice response system; IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Geeigneten Patienten wird bei Visite 2/Tag 1 eine Zuordnungsnummer zugeteilt, die auf verblindete Weise angibt, welche Behandlung sie erhalten sollen. Jedem Patienten kann nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden. Die Zuordnungsnummern werden der Behandlung von MK-0431A

		oder Metformin im Verhältnis 1 : 1 basierend auf einem computergenerierten Zuordnungsplan zufällig zugeteilt.
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	Sobald ein Patient alle Kriterien für die Aufnahme erfüllte, war er für die Randomisierung geeignet. Bei der Randomisierung wurde jedem Patienten eine Zuordnungsnummer zugeteilt. Die Zuteilung einer Zuordnungsnummer erfolgte nur bei Visite 2/Tag 1. Jedem Patienten konnte nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden. In dieser Studie gab es keine Stratifizierung. Die Patienten wurden zu 1 von 2 Behandlungsgruppen (im Verhältnis 1 : 1) randomisiert: Sita/Met-FDC oder Metformin-Monotherapie. Die Zuordnungsnummern wurden von einem IVRS basierend auf computergenerierten Zuordnungsplänen zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte via IVRS durch die Abteilung für Biostatistik des SPONSORS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Diese Studie folgte dem MSD-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum und die Patienten sowie das MSD-Forschungspersonal waren während der Studienphase für die Zuordnung der Patientenbehandlung verblindet. Die Verblindung erfolgte durch zufällige Zuteilung von Zuordnungsnummern (allocation numbers, AN) zu den Behandlungsgruppen und indem sichergestellt wurde, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Arzneimittel identisch erschienen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten wurden angewiesen, ihre Studienmedikation/passende Placebos als orale Tabletten täglich mit den Morgen- und Abendmahlzeiten einzunehmen.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Wirksamkeitsanalysen</u>** Die Patientendaten wurden unabhängig von der im Verlauf der Studie erhaltenen Behandlung gemäß der bei Randomisierung zugeteilten Behandlung analysiert. Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsvariablen war die vollständige Analyseset (Full-Analysis-Set, FAS)-Population, die für jeden Endpunkt aus allen Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studientherapie erhalten hatten und eine Messung des jeweiligen Endpunkts sowohl zur Baseline als auch mindestens eine Messung nach Randomisierung hatten. Als Baseline für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 2/Woche 0/Tag 1 (Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde der letzte Wert vor der Behandlung verwendet. Wenn kein Wert vor der Behandlung verfügbar war, wurde die Baseline als fehlend angesehen, und diese Patientendaten wurden nicht in die Analysen der Veränderung oder prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline für diesen Endpunkt einbezogen. <u>Analysen in Woche 18</u> Nachdem alle Patienten Woche 18 erreicht hatten, wurde die Studie dem Sponsor (nicht den Prüfärzten und Patienten) gegenüber entblindet, und Daten bis Woche 18 wurden analysiert, um einen verkürzten klinischen Studienbericht für Phase A zu erstellen. Um die primäre Hypothese zu bearbeiten, wurde die Veränderung des A1C in Woche 18 gegenüber der Baseline unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert. Das ANCOVA-Modell beinhaltete einen Term für die Behandlung und eine Kovariate für den Baseline-A1C. Die primäre Hypothese bezüglich der Überlegenheit der Sita/Met-FDC gegenüber Metformin allein bei der A1C-Senkung wurde durch Vergleichen der LS-Mittel aus dem ANCOVA-Modell ($p < 0,05$ zweiseitig) beurteilt. Der Behandlungseffekt über die Prüfzentren hinweg wurde für A1C in Woche 18 mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst; das Prüfzentrum wurde wegen der geringen Anzahl von Patienten pro Zentrum nicht in das ANCOVA-Modell einbezogen. Andere kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme von Triglyzeriden und Triglyzerid/HDL-C-Verhältnis wurden mit der gleichen ANCOVA-Methode analysiert, die für A1C beschrieben wurde, mit Substitution der relevanten Baseline-Messung als Kovariate. Die prozentuale Veränderung der Triglyzeride und des Triglyzerid/HDL-C-Verhältnisses, die typischerweise gegen die ANCOVA-Normalitätsannahme verstoßen, wurde nichtparametrisch analysiert. Die Unterschiede zwischen den Behandlungen in Woche 18 wurden unter Verwendung eines nichtparametrischen ANCOVA-Modells unter Verwendung von Rängen basierend auf Tukey's normalisierten Scores der Veränderung gegenüber der Baseline (wie durch die Option NORMAL = TUKEY in SAS® Proc Rank

		implementiert) untersucht, mit den gleichen zuvor für A1C beschriebenen Termen (verwendet wurde aber eine Baseline-Kovariate entsprechend dem Parameter von Interesse, d. h. Triglyzeride oder Triglyzerid/HDL-C-Verhältnis). Die Schätzungen der Unterschiede zwischen den Behandlungen basierten auf der Hodges-Lehmann-Schätzung, und für diese Schätzungen wurden verteilungsfreie KI basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentests präsentiert. Mediane und 95 %-KI für die Mediane wurden für Veränderungen innerhalb der Behandlung gegenüber der Baseline präsentiert. Um den störenden Einfluss des Zusatzes anderer AHA auf die Studienhypothesen zu vermeiden, behandelten Analysen, die die Wirksamkeit in Phase A untersuchten, Daten nach Einleitung zusätzlicher AHA als fehlend. Der primäre Ansatz für den Umgang mit fehlenden Daten für das oben beschriebene ANCOVA-Modell war die LOCF-Methode. Für A1C und FPG war der sekundäre Analyseansatz für den Umgang mit fehlenden Daten ein ANCOVA-Modell mit wiederholten Messungen (RM ANCOVA) zur Berücksichtigung der wiederholten Messungen bei jedem Patienten über die Zeit. Dieses Modell verwendete die Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 6, 12 und 18 als Antworten und beinhaltete Terme der Behandlung, Baseline-Wert, Studienwoche (behandelt als kategoriale Variable), Studienwoche nach Behandlung und Studienwoche nach Baseline-Interaktionen. Die Korrelation zwischen dem Ansprechen desselben Patienten in verschiedenen Wochen wurde mithilfe einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Die sekundäre Hypothese über den Anteil der Patienten, deren A1C in Woche 18 das Ziel von < 7,0 % erreichte, wurde mit einem logistischen Regressionsmodell untersucht. Das Modell beinhaltete die Behandlungsgruppe und den Baseline-A1C als Modellbegriffe. Die Odds Ratio, ihr 95 %-Konfidenzintervall und der p-Wert wurden auf Basis dieses Modells berechnet. Darüber hinaus wurden die Differenz der Anteile und das 95 %-Konfidenzintervall nach der Miettinen- und Nurminen-Methode berechnet und das relative Risiko und sein asymptotisches 95 %-Konfidenzintervall nach Wald angegeben. Sie wurden als unterstützende Analysen betrachtet und nicht für den Baseline-A1C adjustiert. Der Anteil der Patienten, deren A1C das Ziel von < 6,5 % in Woche 18 erreichte, wurde mit dem gleichen Ansatz analysiert. Die Zusammenfassung der Patienten, die während Phase A zusätzliche AHA erhielten, wurde nach Behandlungsgruppe gegliedert. <u>Analysen in Woche 44</u> Die ANCOVA und das ANCOVA-Modell mit wiederholten Messungen für die Analysen in Woche 18 wurden auch für die Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline für A1C und FPG in Woche 44 verwendet.

		Analysen, bei denen Daten sowohl aus Phase A als auch aus Phase B verwendet wurden, wobei letztere eine Phase ist, in der die Prüfärzte zusätzliche AHA wie vom Prüfarzt als angemessen erachtet hinzufügen können, wurden auf zwei Arten durchgeführt: einschließlich (als primärer Ansatz) und unter Ausschluss von Wirksamkeitsmessungen in Phase A oder Phase B nach Einleitung zusätzlicher AHA. Für beide Arten von Analysen wurden Tests und die dazugehörigen p-Werte berichtet. Der primäre Ansatz für die Handhabung fehlender Daten für das oben beschriebene ANCOVA-Modell war die LOCF-Methode. Für die Wirksamkeitsanalyse der gesamten Studie (Ende von Phase B) wurden Daten aus Phase A in Phase B übertragen, wenn Daten während Phase B fehlten. Eine Analyse des Anteils der Patienten, deren A1C in Woche 44 am Ziel war (< 7,0 % und < 6,5 %), wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt, das Behandlungsgruppe und Baseline-A1C als Modellbegriffe enthält. Der Anteil der Patienten, die AHA eingeleitet haben, wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen mittels logistischer Regression mit Modellbegriffen für Behandlung und Baseline-A1C verglichen. Eine Analyse der Zeit bis zu den ersten zusätzlichen AHA wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Schätzung und -Plots und des Log-Rank-Tests für die gesamte Studie durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die zusätzliche AHA verwendeten, nach Behandlungsgruppe und nach Anzahl der zusätzlichen AHA (0, 1, 2, > 2) während der gesamten Studienphase angegeben. Die Verwendung verschiedener Arten von zusätzlichen AHA wurde ebenfalls zusammengefasst. Tabelle 9-5 und Tabelle 9-6 (des CSR) fassen die Analysestrategie für die Wirksamkeitsparameter nach Phase A und am Ende von Phase B zusammen. **<u>Sicherheitsanalysen</u>** Die Analysen aller Sicherheitsdaten wurden mit der Population „alle Patienten wie behandelt“ (All-Patients-as-Treated, APaT) durchgeführt. Die APaT-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studientherapie erhalten hatten. Für Beurteilungen auf der Grundlage von Labormessungen war mindestens ein Labortest nach der Baseline für die Aufnahme in die APaT-Population erforderlich. Für die Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline waren eine Baseline-Messung und eine Messung nach der Randomisierung zum Zeitpunkt von Interesse erforderlich. Bei den Analysen wurden nur beobachtete Daten verwendet; es wurden keine fehlenden Daten imputiert. Sicherheit und Verträglichkeit wurden in Woche 18 und 44 durch eine Überprüfung der Sicherheitsparameter einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter und Vitalzeichen bewertet. Zur

		Beurteilung der Veränderung gegenüber der Baseline in kontinuierlichen Sicherheitsendpunkten wurden zusammenfassende Statistiken und Diagramme über die Zeit bereitgestellt. Tests und Konfidenzintervalle zum Vergleich der unterschiedlichen Anteile von Ereignissen verwendeten die Miettinen- und Nurminen-Methode. Die Analyse der Sicherheit folgte einem mehrstufigen Ansatz. Sicherheitshypothesen oder unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori identifiziert wurden, stellen einen Sicherheitsendpunkt dar und wurden auf ihre statistische Signifikanz mit p-Werten und 95 %-Konfidenzintervallen für Vergleiche zwischen den Gruppen interferentiell untersucht. Zu diesen unerwünschten Ereignissen der Stufe 1 gehörten Hypoglykämie und ausgewählte gastrointestinale Ereignisse (Zusammensetzung von abdominalen Schmerzen (einschließlich Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Bauchschmerzen, Bauchbeschwerden und epigastrische Schmerzen), Übelkeit, Erbrechen und Durchfall). Andere unerwünschte Ereignisse und vordefinierte Grenzen der Veränderung von Laborvariablen wurden in Abhängigkeit von der Anzahl der beobachteten Ereignisse als „Stufe 2“ oder „Stufe 3“ klassifiziert. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 erforderte, dass das unerwünschte Ereignis bei mindestens 4 Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen aufgetreten war. Unerwünschte Ereignisse, die bei nicht mehr als 3 Patienten in einer Behandlungsgruppe auftraten, wurden in Stufe 3 eingeteilt. Für unerwünschte Ereignisse der Stufe 2 wurden 95 %-Konfidenzintervalle angegeben, während für Stufe 3 nur zusammenfassende Tabellen erstellt wurden. Der Cut-off von mindestens 4 Ereignissen (eine Inzidenz von ungefähr 0,7 % in einer Studie mit 600 Patienten pro Behandlung) wurde gewählt, da das 95 %-Konfidenzintervall von Miettinen und Nurminen für den Unterschied zwischen den Gruppen in der prozentualen Inzidenz immer Null enthalten würde, wenn in den Behandlungsgruppen der geplanten Größe jeweils weniger als 4 Ereignisse auftreten und somit wenig zur Interpretation der Unterschiede zwischen den Gruppen beitragen. Als Baseline für die Sicherheitsendpunkte wurde die Messung bei Visite 2/Tag 1 (Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde der letzte Wert vor der Behandlung verwendet. Die folgenden Sicherheitsanalysen wurden sowohl für Phase A als auch für die Dauer der Studie über die 44 Wochen durchgeführt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 14 Tagen nach dem Abbruch der Studienteilnahme oder der letzten Visite auftraten, wurden gesammelt und in den gesamten Studienbericht aufgenommen. Für die Phase-A-Analyse wurden SUE, die innerhalb von 14 Tagen nach dem Abbruch der Studienteilnahme auftraten, nur in die Analyse einbezogen, wenn die Patienten die Studie während Phase A abbrachen. Für die Analyse am Ende von Phase A wurden unerwünschte Ereignisse

		nach Einleitung zusätzlicher AHA aus den Analysen ausgeschlossen. Eine separate zusammenfassende Tabelle für UE der Stufe 3 einschließlich der Daten nach Einleitung zusätzlicher AHA wurde ebenfalls bereitgestellt. Für die Analyse der gesamten Studie (bis zum Ende von Phase B) umfassten die Sicherheitsanalysen zwei Ansätze: Einbeziehung (als primärer Ansatz) und Ausschluss unerwünschter Ereignisse nach der Einleitung zusätzlicher AHA.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Subgruppenanalysen für die primäre Wirksamkeitsvariable (d. h. Veränderung des A1C gegenüber der Baseline) wurden in Woche 18 und Woche 44 durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungswirksamkeit über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent waren. Die folgenden Faktoren wurden untersucht. • Baseline-A1C: > oder ≤ Median, und nach Kategorien: (i) <8 %, (ii) ≥ 8 % und < 9 %, (iii) ≥ 9 % und < 10 %, (iv) ≥ 10 % und < 11 %, und (v) ≥ 11 % • Geschlecht • Ethnische Abstammung • Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre • Body Mass Index zur Baseline:> oder ≤ Median • Dauer der Diabeteserkrankung: > oder ≤ mediane Dauer der Diabeteserkrankung zur Baseline • HOMA-β und HOMA-IR zur Baseline: > oder ≤ Median Für jeden Subgruppenfaktor umfasste das ANCOVA-Modell für die A1C-Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 18 (Woche 44 für die gesamte Studienanalyse) Terme für Behandlung, Subgruppe, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe und Baseline-A1C. Wenn der Subgruppenfaktor durch den Baselinie-A1C definiert wurde, wurde der Baseline-A1C nicht als kontinuierliche Kovariate einbezogen. Die LS-Mittel für Sita/Met-FDC und Metformin innerhalb der Subgruppen wurden verglichen und p-Werte angegeben. Die 95 %-Konfidenzintervalle für die Unterschiede zwischen den Behandlungen bezüglich der LS-Mittel innerhalb der Grade des Subgruppenfaktors wurden berechnet und grafisch dargestellt. P-Werte für die Vergleiche innerhalb der Behandlung wurden ebenfalls angegeben, wenn der Subgruppenfaktor die Kategorie des Baseline-A1C ist. Zusammenfassende Statistiken der Baseline-Werte und Änderungen gegenüber der Baseline wurden nach Behandlungsgruppe für jede der Subgruppenkategorien erstellt. Eine Subgruppenanalyse des prozentualen Anteils der Patienten, bei denen der A1C-Wert am Ziel (< 7 % oder < 6,5 %) war, wurde nach A1C zur Baseline ebenfalls in Woche 18 und Woche 44 durchgeführt. Nur die Daten vor der Einleitung zusätzlicher AHA wurden für Phase-A-Subgruppenanalysen verwendet (in Woche 18); für Subgruppenanalysen in Woche 44 wurden alle Daten, einschließlich derer nach Einleitung

		zusätzlicher AHA, verwendet. **Anpassungen für Kovariaten** Das ANCOVA-Modell, das für kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte verwendet wurde, und das ANCOVA mit wiederholten Messungen für A1C und FPG (beschrieben in Abschnitt 9.7.3) angepasst um den Baseline-Wert des Ergebnisses als Kovariate.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	**Sita/Met-FDC:** a) n = 625 b) n = 625 (Phase A; A und B) c) n = 559 (Phase A); n = 560 (Phase A und B) **Metformin:** a) n = 621 b) n = 621 (Phase A; A und B) c) n = 564 (Phase A); n = 569 (Phase A & B)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sita/Met-FDC:** Abgesetzt: n = 216 • Unerwünschtes Ereignis n = 29 • Prüfplanverletzung n = 10 • Mangelnde Wirksamkeit n = 4 • Lost-to-Follow-up n = 85 • Arztentscheidung n = 10 • Abbruch durch den Patienten n = 67 • Schwangerschaft n = 4 • Sonstiges n = 7 **Metformin:** Abgesetzt: n = 215 • Unerwünschtes Ereignis n = 33

		• Prüfplanverletzung n = 18 • Mangelnde Wirksamkeit n = 16 • Lost-to-Follow-up n = 64 • Arztentscheidung n = 7 • Abbruch durch den Patienten n = 68 • Schwangerschaft n = 2 • Sonstiges n = 7
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Primäre Therapiephase: 26. Juni 2007 bis 27. April 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

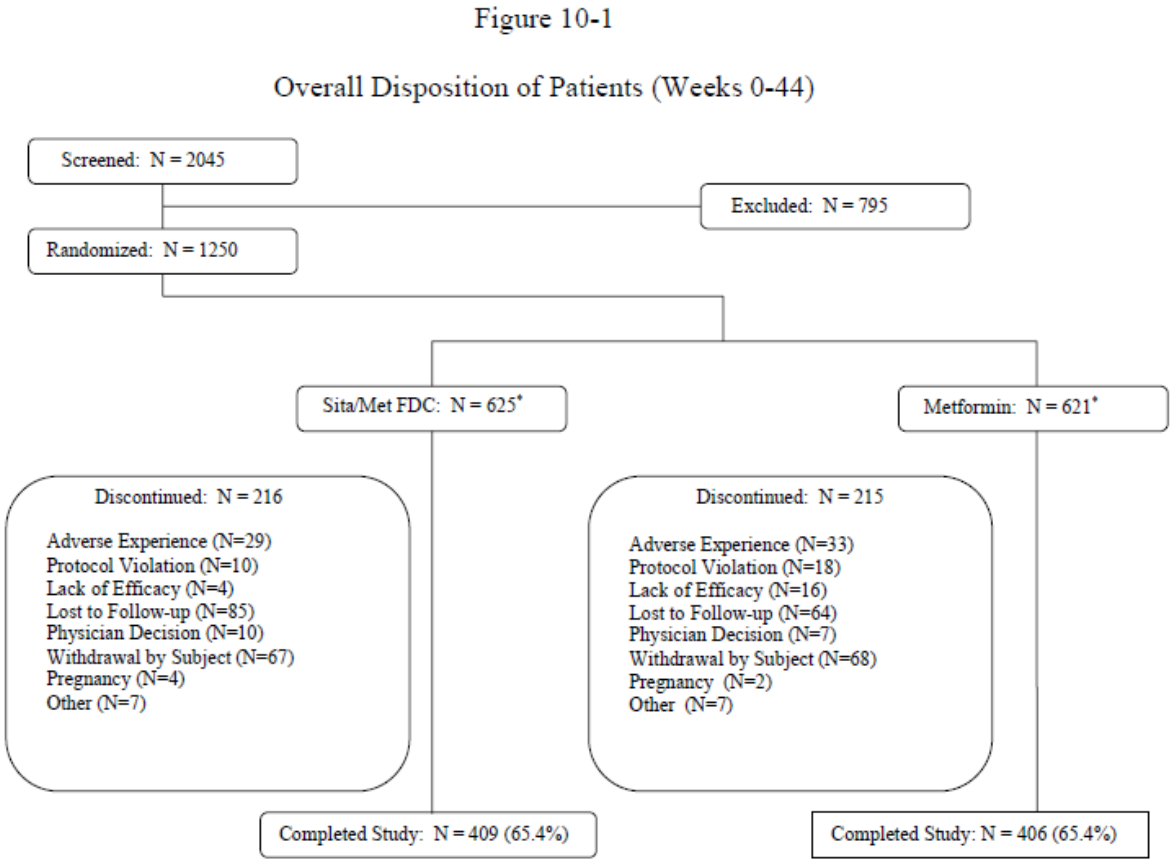


Abbildung 4-44: Flow-Chart zur Studie P079

Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P102

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: **Primär:** Nach 24 Wochen: (1) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von MK-0431 (Sitagliptinphosphat [Sitagliptin]) und Pioglitazonhydrochlorid (Pioglitazon) im Vergleich zu Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie auf Hämoglobin A1c (A1C). Nach 24 und 54 Wochen: (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie. **Sekundär:** Nach 24 Wochen: (1) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie auf die Nüchtern-Plasmaglukose (FPG). (2) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie auf die Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) nach einer Standardmahlzeit. Nach 54 Wochen: (3) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie auf A1C. (4) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie auf FPG. (5) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie auf die 2-Stunden-PMG nach einer Standardmahlzeit. Nach 24 Wochen und nach 54 Wochen: (6) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin 100 mg q. d. und Pioglitazon 30 mg q. d. auf A1C verglichen mit Pioglitazon 45 mg q. d. allein. (7) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie auf A1C bei Patienten mit A1C ≥ 9,0 % zur Baseline.

		(8) Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie auf die Veränderung der Nüchtern- und Mahlzeittoleranztest(MTT)-Parameter zur Beschreibung der Insulinsekretion/Betazellfunktion (z. B. Homöostasemodellbewertung-Beta [HOMA-β], Verhältnis Proinsulin zu Insulin, Glukose-Fläche unter der Kurve (AUC)/Insulin-AUC). **Hypothesen:** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle: **Primär:** Nach 24 Wochen bewirkt die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie eine stärkere A1C-Reduktion. **Sekundär:** Nach 24 Wochen: (1) Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon bewirkt verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie eine stärkere FPG-Reduktion. (2) Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon bewirkt verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie eine stärkere Reduktion der FPG nach 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit. Nach 54 Wochen: (3) Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon bewirkt verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie eine stärkere A1C-Reduktion. (4) Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon bewirkt verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie eine stärkere FPG-Reduktion. (5) Die gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon bewirkt verglichen mit Pioglitazon-Monotherapie und Sitagliptin-Monotherapie eine stärkere Reduktion der FPG nach 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, faktorielle Parallelgruppenstudie bei Patienten mit T2DM, die nur mit Diät und Bewegung behandelt wurden. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 54 Wochen. Eintausendsechshundertfünfzehn (1615) Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 zu 1 von 7 Behandlungsgruppen randomisiert:

		1) Sitagliptin 100 mg 2) Pioglitazon 15 mg 3) Pioglitazon 30 mg 4) Pioglitazon 45 mg 5) Sitagliptin 100 mg/Pioglitazon 15 mg 6) Sitagliptin 100 mg/Pioglitazon 30 mg 7) Sitagliptin 100 mg/Pioglitazon 45 mg
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 2 Prüfplanänderungen: Die erste Prüfplanänderung vom 01. August 2008 bestand hauptsächlich darin, die maximal erlaubte A1C-Höhe beim Screening für Patienten, die sich dem Auswaschen einer Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Monotherapie unterzogen, damit bei diesen Patienten eine verlängerte Exposition mit Hyperkaliämie vor der Randomisierung verhindert wurde, von 10,5 % auf 9,0 % zu senken; Die zweite Prüfplanänderung vom 07. Dezember 2010 beinhaltete eine Änderung des primären Wirksamkeitsmodells von LDA zu ANCOVA, wie von der FDA empfohlen. Die LDA-Methode wurde beibehalten, aber neu als sekundärer Analyseansatz für die Handhabung fehlender Daten klassifiziert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle Einschlusskriterien für die Studie erfüllen. Die wichtigsten Einschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst. Alle Labormessungen wurden nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt. **Bei Visite 1** 1. Der Patient hatte T2DM und war am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt. Glykämie-Eintrittskriterien 4. Der Patient war in einer der folgenden 3 Kategorien. a. Der Patient war für alle AHA-Therapien unbehandelt (ohne alle AHA-Therapien seit mindestens 3 Monaten und kein AHA für kumulativ mehr als 4 Wochen in den letzten 3 Jahren vor Visite 1) und hatte einen A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % nur mit Diät und Bewegung. **oder** Der Patient war in einer der folgenden 2 Kategorien für nicht unbehandelte Patienten **UND** der Prüfarzt nahm basierend auf der Überprüfung der aktuellen Diät des Patienten, der medizinischen Behandlung und dem A1C bei Visite 1/Screening-Visite an, dass der Patient das Einschlusskriterium von Visite 3 in Form eines

		HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % wahrscheinlich erfüllte. b. Der Patient nahm derzeit kein AHA (d. h. keine Therapie für ≥ 8 Wochen) und hatte bei Visite 1/Screening-Visite einen A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % nur mit Diät und Bewegung. c. Der Patient erhielt zur Zeit entweder eine Metformin-Monotherapie oder eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie und hatte bei Visite 1/Screening-Visite einen A1C ≥ 7,0 % und ≤ 9,0 %. **Bei Visite 3** 5. 5A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % bei Visite 3 oder gemessen innerhalb von 2 Wochen vor Visite 3. **Bei Visite 4** 6. Der Patient zeigte während des einfach verblindeten Run-in eine Compliance von ≥ 85 % für Placebo, gemessen anhand der am Prüfzentrum durchgeführten Tablettenzählung (z. B. für einen Patienten mit einem 14-tägigen Intervall zwischen Visite 3 und Visite 4 mindestens 12 Tabletten pro Flasche). **Ausschlusskriterien** Patienten, die ein Ausschlusskriterium erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst. **Bei Visite 1** Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien 1. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes mellitusoder von Ketoazidose, oder der Patient hatte ein C-Peptid ≤ 0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 1 gemessen werden. 2. Der Patient wurde zuvor mit Insulin, einem Thiazolidindion (Rosiglitazon oder Pioglitazon), einem beliebigen DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin oder Alogliptin) oder Exenatid behandelt, oder wurde zuvor in einer klinischen Studie mit einem beliebigen DPP-4-Inhibitor oder Inkretin-Mimetikum behandelt. Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen 4. Der Patient erhielt oder benötigte wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden.

Hinweis: Inhalative, nasale oder topische Kortikosteroide waren erlaubt.

7. Der Patient hatte gemäß der Fachinformation für das Land, in dem sich das Prüfzentrum befand, eine Kontraindikation für Sitagliptin oder Pioglitazon.

Begleitkrankheit von Organen und Systemen

10. Der Patient hatte innerhalb der letzten 3 Monate neue oder sich verschlechternde Anzeichen oder Symptome einer koronaren Herzkrankheit oder hatte innerhalb der letzten 6 Monate eines der Folgenden:
    a. Akutes Koronarsyndrom (z. B. Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris).
    b. Koronararterienintervention (Aortokoronarer Bypass [ACB] oder perkutane transluminale Koronarangioplastie [PTCA]).
    c. Schlaganfall oder vorübergehende ischämische neurologische Störung.

Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten

13. Der Patient hatte einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-242:

Tabelle 4-242 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Laboratory Exclusion Criteria

Parameter†	Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
Creatinine	Male	≥1.5 mg/dL (132.6 µmol/L)
	Female	≥1.3 mg/dL (114.9 µmol/L)
Estimated GFR‡ (MDRD)		<60 mL/min/1.73 m^2
ALT		>2 times ULN
AST		>2 times ULN
TSH§		<LLN= or >6.0 µU/mL (6.0 mU/L)
Hemoglobin	Male	<11 g/dL
	Female	<10 g/dL

† If screening labs were repeated, the last laboratory draw/result should have been used for inclusion.
‡ Either elevated Creatinine or decreased estimated GFR led to exclusion of the patient.
§ Patients with TSH >6.0 µU/mL at Visit 1 were eligible for randomization at Visit 4 after initiating or adjusting thyroid hormone replacement therapy. Repeat TSH value must have been ≤6.0 µU/mL after at least 6 weeks on a stable dose of thyroid replacement hormone and prior to randomization [16.1.1.3]. Patients with TSH >ULN but ≤6.0 µU/mL at Visit 1 must have been clinically euthyroid or undergone initiation/adjustment of hormone replacement (as done for patients with TSH >6.0 µU/mL).
LLN = Lower Limit of Normal
MDRD = Modification of diet in renal disease

Bei Visite 2

17. Der Patient hatte eine klinisch signifikante Laborauffälligkeit basierend auf den Ergebnissen von Visite 1, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzte.

Zwischen Visite 2 und Visite 3

		18. Der Patient hatte einen Nüchternglukosewert von > 270 mg/dl (15,0 mmol/l) (bestimmt entweder durch FPG oder Fingerstichwert), der 2 Mal oder häufiger über einen Zeitraum von 72 Stunden während der AHA-Auswaschphase auftrat. **<u>Bei Visite 4</u>** 23. Der Patient hatte einen Fingerstichwert bei Nüchternheit < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 270 mg/dl (15,0 mmol/l) oder hatte eine symptomatische Hyperglykämie, einschließlich Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Schwäche, Müdigkeit oder unerklärlichen Gewichtsverlust, die nach Ansicht des Prüfarztes mit den erhöhten Glukosewerten des Patienten assoziiert waren und wahrscheinlich nicht auf die Einleitung von Diät/Bewegung und der Studientherapie ansprachen oder die sofortige Anwendung einer Insulintherapie erforderten. **Hinweis:** Bei Patienten, deren Fingerstichglukose bei Nüchternheit am Prüfzentrum bei **Visite 4/Tag 1** < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 270 mg/dl (15,0 mmol/l) war, konnte eine wiederholte Bestimmung erfolgen. Die aktuelle Visite wurde in einer ungeplanten Visite geändert und der Patient für **Visite 4** neu einbestellt werden. **Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 4 dieses Ausschlusskriterium erneut erfüllte, wurde er ausgeschlossen.**
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	257 Prüfzentren in 29 Ländern erhielten die zustimmende Bewertung durch die EK/das IRB und erhielten die Prüf- und Vergleichsintervention: 112 Prüfzentren in den USA, 71 Prüfzentren in 12 Ländern in Europa, 29 Prüfzentren in 7 Ländern in Lateinamerika, 28 Prüfzentren in 4 Ländern im asiatisch-pazifischen Raum und 17 Prüfzentren in 5 Ländern im Nahen Osten und Ostafrika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Sitagliptin 100 mg oder passendes Placebo wurden in verblindeter Form als orale Tabletten einmal täglich verabreicht. Pioglitazon 15 mg, Pioglitazon 30 mg, Pioglitazon 45 mg und passendes Placebo wurden in verblindeter Form als orale Tabletten oder Kapseln einmal täglich verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	**<u>Primärer Endpunkt</u>** • HbA1c **<u>Sekundäre Endpunkte</u>** • FPG • 2-Stunden-PMG • HbA1c-Ziele (< 7,0 %; < 6,5 %) • Homöostase-Modellbewertung der β-Zellfunktion (HOMA-β) • Homöostase-Modellbewertung der Insulinresistenz (HOMA-IR) • Quantitativer Insulin-Empfindlichkeitscheck-Index (Quantitative

	Erhebungsinstrumenten	Insulin Sensitivity Check Index, QUICKI) • Nüchtern und 2 Stunden nach der Mahlzeit - Glukose - Insulin - Proinsulin - Verhältnis Proinsulin/Insulin - C-Peptid • AUC-Endpunkte (Gesamt-AUC und AUC der Auslenkung) - Glukose - Insulin - Proinsulin - C-Peptid - Proinsulin - C-Peptid - Proinsulin-AUC/Insulin-AUC - Insulin-AUC/Glukose-AUC • Inkrementelle PMG nach 2 Stunden **<u>Weitere Endpunkte</u>** • Lipidprofil - Triglyzeride (TG) - LDL-C - HDL-C - Nicht-HDL-C - Verhältnis TG/HDL - Gesamtcholesterin (total cholesterol, TG) • Zeit bis zur Rettungstherapie oder bis zum Behandlungsabbruch **<u>Sicherheitsendpunkte</u>** <u>Stufe 1</u> • Hypoglykämie • Ödem • Körpergewicht <u>Stufe 2</u> • Jedes UE • Jedes schwere UE • Jedes therapiebedingte UE • Jedes schwere und therapiebedingte UE

		• Behandlungsabbruch wegen UE, spezifische UE, SOC oder PDLC (Inzidenz ≥ 4 Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe) <u>Stufe 3</u> • Spezifische UE, SOC oder PDLC (Inzidenz < 4 Patienten in allen Behandlungsgruppen) • Veränderungen gegenüber den Baseline-Ergebnissen (Labormessungen und Vitalzeichen)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Angesichts der Tatsache, dass ungefähr 300 Patienten, die eine überkapselte (overencapsulated, OE) Prüfintervention (Pioglitazon oder passendes Placebo) einnehmen, von einer Stichproben-Gesamtgröße von 1.595 Patienten für Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen werden, wird es in jedem der 7 Behandlungsarme ungefähr 185 randomisierte Patienten geben, die keine OE-Medikation erhalten haben. Wenn Abbrüche der Studienteilnahme durch den Patienten ohne Erfassung einer Messung nach Randomisierung ermöglicht werden, stehen 175 Patienten in jeder Gruppe für die Analyse der Primärhypothese zur Verfügung. Bei Verwendung einer Standardabweichung (SD) von 1,1 % hat eine Stichprobengröße von 175 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 92 %, um einen wahren Unterschied von 0,4 % in der mittleren Veränderung des HbA1c zwischen 2 individuellen Behandlungsgruppen ($\alpha = 0,05$, zweiseitig) gegenüber der Baseline nachzuweisen. Die Halbbreite des 95 %-KI ist 0,23 %. Die Berechnung der statistischen Power erfolgte mit SAS v9.1.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das Studienpersonal hat Zugang zu einem Interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS), um Patienten zuzuteilen, den Patienten Arzneimittel zuzuweisen und klinisches Verbrauchsmaterial zu verteilen.

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird nach Regionen (asiatisch-pazifischer Raum, Europa und Nordamerika-Lateinamerika) sowie nach vorherigem antidiabetischem Therapiestatus (ja, nein) für insgesamt 6 Strata 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 Abteilung für klinische Biostatistik erstellt den randomisierten Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung. Die Randomisierung geschieht mithilfe eines (IVRS. Einem einzelnen Patienten/Studienteilnehmer kann nicht mehr als 1 Zuordnungsnummer zugewiesen werden. Das IVRS sollte verwendet werden, um Patienten zu entblinden und die Identität des Arzneimittels zu demaskieren. Der SPONSOR wird zusammen mit dem klinischen Material keinen Decodierungsschlüssel für die Entblindung zur Verfügung stellen. Informationen zur Arzneimittelidentifikation sind NUR zu demaskieren, wenn dies für das Wohlergehen des Patienten notwendig ist. Es sollte jede Anstrengung unternommen werden, den Patienten nicht zu entblinden, wenn es nicht notwendig ist. Vor dem Entblinden versucht der Prüfarzt, den klinischen Monitor zu kontaktieren. Jede Entblindung, die am Prüfzentrum stattfindet, muss dokumentiert werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Abteilung für klinische Biostatistik erstellt den randomisierten Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung. Die Randomisierung geschieht mithilfe eines IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Diese Studie folgte dem MSD-internen Verblindungsverfahren, d. h. das Personal am Prüfzentrum, die Patienten und das Forschungspersonal von MSD waren während der Studienphase für die Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Die Randomisierung geschieht mithilfe eines IVRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Es gab 283 Patienten, die Pioglitazon oder passendes Placebo in einer Kapselform erhielten, auch bezeichnet als überkapselte (overencapsulated,

	Ähnlichkeit von Interventionen	OE) Prüfintervention. Von den 1.615 randomisierten Patienten erhielten 1.332 Patienten Nicht-OE-Prüfintervention. Es gab keine Patienten, die eine Mischung aus OE- und Nicht-OE-Prüfintervention erhielten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Für Wirksamkeitsanalysen der primären und sekundären Hypothesen erfolgen die Vergleiche von Interesse zwischen jeder Behandlungsgruppe mit gleichzeitiger Verabreichung und den beiden Behandlungsgruppen, die die jeweiligen Monotherapien enthalten, die die Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung bilden. Um die primäre Hypothese zu untersuchen, wird die Veränderung des A1C in Woche 24 gegenüber der Baseline unter Verwendung eines Kovarianzmodells (analysis of covariance, ANCOVA) analysiert. Das ANCOVA-Modell wird Terme für Behandlung, Region und früheren antidiabetischen Therapiestatus (ja/nein) enthalten, mit dem Baseline-Wert als Kovariate. Die Überlegenheit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen mit Pioglitazon allein und verglichen mit Sitagliptin allein bei der Senkung des A1C bei einer gegebenen Pioglitazon-Dosis wird anhand der entsprechenden Kontraste im ANCOVA-Modell beurteilt. Beide Vergleiche müssen signifikant sein ($p < 0,05$, zweiseitig), damit für diese Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung Erfolg erklärt wird. Die primäre Hypothese für A1C wird in einem geschlossenen Testverfahren nach abnehmender Pioglitazon-Dosis getestet, sodass die Untersuchung der niedrigeren Pioglitazon-Dosis nur dann fortgesetzt wird, wenn der Test mit der höheren Pioglitazon-Dosis erfolgreich war (Abschnitt 3.5.6). Aufgrund der konditionalen Natur dieser Untersuchung wird die Rate des Fehlers 1. Art für die Untersuchung der primären Wirksamkeitshypothese mit 0,05 (zweiseitig) kontrolliert. Die vollständige Analyseset-Population (Full Analysis Set, FAS), die alle Patienten umfasst, die kein überkapseltes (overencapsulated, OE) Pioglitazon oder passendes Placebo (siehe Abschnitt 3.6) eingenommen haben, nahmen mindestens eine Dosis der Prüfintervention ein und erhalten sowohl eine Baseline-Messung als auch mindestens eine Messung des Ansprechens nach der Baseline. Diese Patienten werden als primäre Analysepopulation für die Analyse von Daten zur glykämischen Wirksamkeit in dieser Studie dienen. Fehlende Werte werden mit der LOCF-Methode (Last-Observation-Carried-Forward) imputiert. **Sicherheitsanalysen** Sicherheitsanalysen werden in der APaT-Population für die Behandlungsphase bis Woche 24 und bis Woche 54 durchgeführt. Die Sicherheit und Verträglichkeit werden durch eine klinische Überprüfung aller relevanten Parameter beurteilt, einschließlich unerwünschter

		Ereignisse, vordefinierter Grenzwerte für Veränderungen (PDLC), Laboruntersuchungen und Vitalzeichen. Für die Bewertung der Veränderung der kontinuierlichen Sicherheitsendpunkte gegenüber der Baseline werden zusammenfassende Statistiken und Plots über die Zeit angegeben. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse wird einem mehrstufigen Ansatz folgen. Unerwünschte Ereignisse von Hypoglykämie, unerwünschte Ereignisse von Ödemen und Veränderungen des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 24 sind als Ereignisse von Interesse (Ereignisse der Stufe 1) vorab spezifiziert, und diese werden einer inferentiellen Untersuchung auf statistische Signifikanz mit p-Werten und 95 %-KI unterzogen, die für Vergleiche zwischen den Gruppen angegeben werden. Die Analyse des prozentualen Anteils der Patienten mit Ereignissen wird nach der Methode von Miettinen und Nurminen durchgeführt. Der p-Wert und das 95 %-KI für die Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 24 werden basierend auf dem gleichen ANCOVA-Modell berechnet, das in den Wirksamkeitsanalysen verwendet wurde. Andere unerwünschte Ereignisse und PDLC in Laborvariablen werden abhängig von der Anzahl der beobachteten Ereignisse als „Stufe 2“ oder „Stufe 3“ klassifiziert. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 erfordert, dass mindestens 4 Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen das Ereignis hatten. Ereignisse, die bei nicht mehr als 3 Patienten in einer Behandlungsgruppe auftreten, gehören zu Stufe 3. Für Ereignisse der Stufe 2 werden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen angegeben, während für Stufe 3 nur zusammenfassende Tabellen erstellt werden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent war, werden die Behandlungseffekte zwischen den Gruppen (mit nominalen 95 %-KI) für den primären Endpunkt in Woche 24 und in Woche 54 geschätzt und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariablen aufgetragen: • Baseline-A1C: < oder 9,0 %; < oder Median; und nach Kategorien: < 8,0 %; 8,0 bis < 9,0 %; 9,0 bis < 10,0 %; 10,0 % • Geschlecht • Ethnische Abstammung • Ethnische Herkunft • Alter: > oder ≤ medianes Alter, und nach Kategorien: < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre • Body-Mass-Index zur Baseline: > oder ≤ Median • Dauer des Diabetes zur Baseline: > oder ≤ Median • Region (asiatisch-pazifischer Raum; Europa; Nordamerika-Lateinamerika) • Vorheriger antidiabetischer Therapiestatus (ja/nein)

		Die Konsistenz des Behandlungseffekts wird im Kontext des Analysemodells der primären Wirksamkeit beurteilt. Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltet das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, die Region, den antidiabetischen Therapiestatus (ja/nein), die Subgruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-HbA1c. Für die Subgruppenfaktoren Region und vorheriger antidiabetischer Therapiestatus erscheint der jeweilige Faktor nur einmal im Modell. Für Subgruppenanalysen, die auf Baseline-A1C-Kategorien basieren, erscheint der kontinuierliche Baseline-A1C-Term nicht im Modell, da dies für den Subgruppenterm redundant wäre. Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen sollten vorsichtig geprüft werden. Da die Stichprobengrößen innerhalb der Subgruppen kleiner als die Stichprobengröße der gesamten Studie sind, ist die Schätzung möglicherweise nicht präzise, und die 95 %-KI werden in der Regel breit sein. Für diese Studie wurde keine Adjustierung der Kovariaten geplant oder durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	**Pio 15 mg:** a) n = 183 b) n = 183 c) n = 163 **Pio 30 mg:** a) n = 194 b) n = 194 c) n = 181 **Pio 45 mg:** a) n = 188 b) n = 188 c) n = 171 d) **Sita 100 mg + Pio 15 mg:** a) n = 193 b) n = 193

		c) n = 179 **Sita 100 mg + Pio 30 mg:** a) n = 190 b) n = 190 c) n = 173 **Sita 100 mg + Pio 45 mg:** a) n = 198 b) n = 198 c) n = 188 **Sita 100 mg:** a) n = 186 b) n = 186 c) n = 172
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Unter OE-Medikation:** Alle Behandlungsarme: Abgesetzt: n = 48 1. Unerwünschtes Ereignis n = 10 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 5 3. Lost-to-Follow-up n = 9 4. Sonstiges n = 4 5. Arztentscheidung n = 5 6. Prüfplanverletzung n = 1 7. Abbruch durch den Patienten n = 13 8. Schwangerschaft n = 1 **Nicht unter OE-Medikation:** Pio 15 mg: Abgebrochen n = 59 1. Unerwünschtes Ereignis n = 9 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 5 3. Lost-to-Follow-up n = 11 4. Sonstiges n = 6 5. Arztentscheidung n = 2 6. Prüfplanverletzung n = 1 7. Abbruch durch den Patienten n = 25 Pio 30 mg:

		Abgebrochen n = 57 1. Unerwünschtes Ereignis n = 6 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 6 3. Lost-to-Follow-up n = 19 4. Sonstiges n = 8 5. Arztentscheidung n = 2 6. Prüfplanverletzung n = 0 7. Abbruch durch den Patienten n = 16 <u>Pio 45 mg:</u> Abgebrochen n = 53 1. Unerwünschtes Ereignis n = 9 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 3 3. Lost-to-Follow-up n = 12 4. Sonstiges n = 4 5. Arztentscheidung n = 4 6. Prüfplanverletzung n = 1 7. Abbruch durch den Patienten n = 20 <u>Sita 100 mg + Pio 15 mg:</u> Abgebrochen n = 45 1. Unerwünschtes Ereignis n = 6 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 2 3. Lost-to-Follow-up n = 7 4. Sonstiges n = 7 5. Arztentscheidung n = 1 6. Prüfplanverletzung n = 4 7. Abbruch durch den Patienten n = 18 <u>Sita 100 mg + Pio 30 mg:</u> Abgesetzt: n = 50 1. Unerwünschtes Ereignis n = 7 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 3 3. Lost-to-Follow-up n = 16 4. Sonstiges n = 2 5. Arztentscheidung n = 2 6. Prüfplanverletzung n = 2 7. Abbruch durch den Patienten n = 17 8. Schwangerschaft n = 1 <u>Sita 100 mg + Pio 45 mg:</u>

		Abgesetzt: n = 48 1. Unerwünschtes Ereignis n = 3 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 0 3. Lost-to-Follow-up n = 12 4. Sonstiges n = 3 5. Arztentscheidung n = 3 6. Prüfplanverletzung n = 1 7. Abbruch durch den Patienten n = 26 <u>Sitagliptin 100 mg:</u> Abgesetzt: n = 48 1. Unerwünschtes Ereignis n = 6 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 3 3. Lost-to-Follow-up n = 10 4. Sonstiges n = 4 5. Arztentscheidung n = 4 6. Prüfplanverletzung n = 5 7. Abbruch durch den Patienten n = 15 8. Schwangerschaft n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 25. September 2008 Datum des Studienendes: 24. März 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

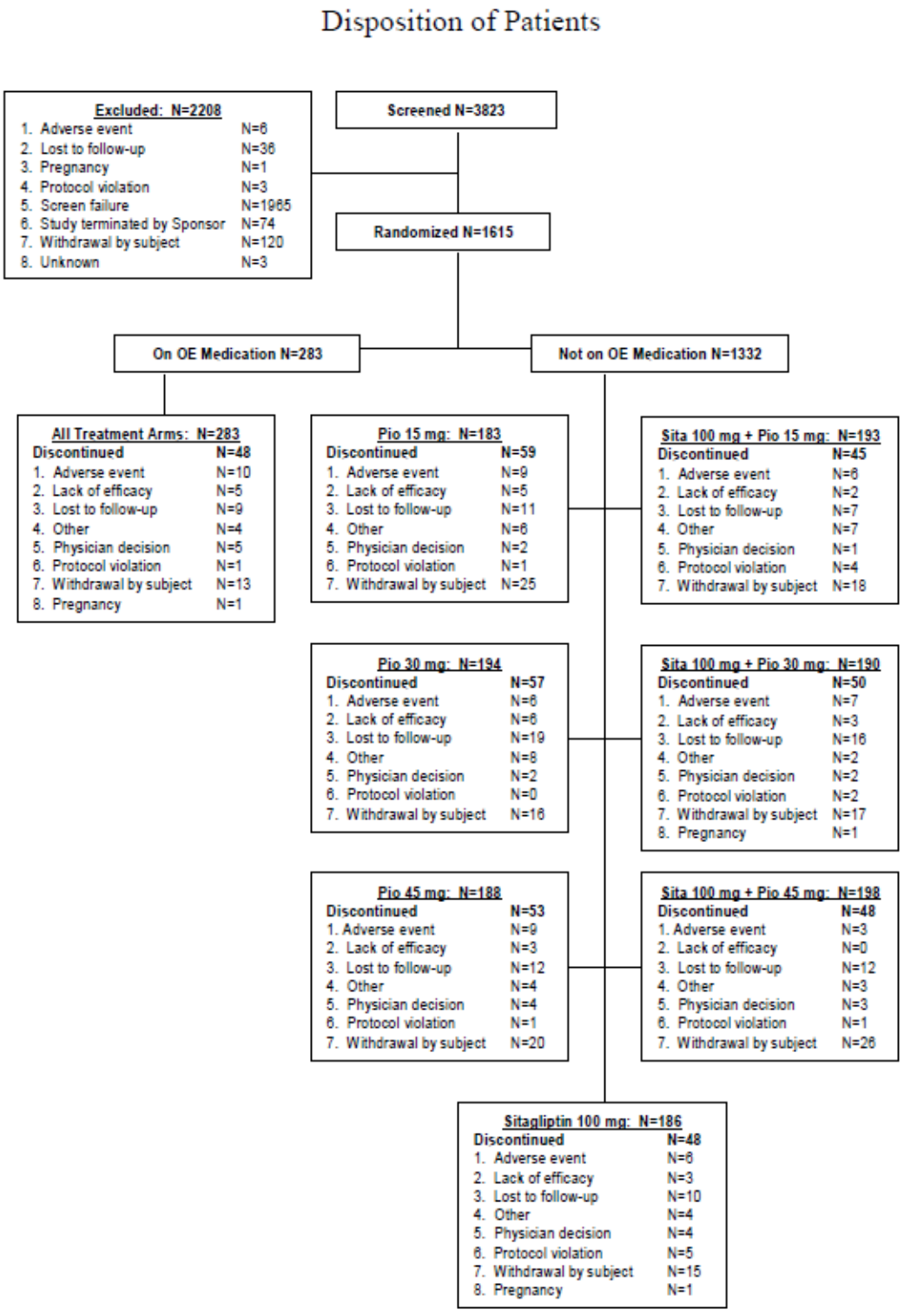


Abbildung 4-45: Flow-Chart zur Studie P102

Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P121

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Zielsetzungen</u>:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle mit einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff und Metformin: **Primär:** (1) **Zielsetzung**: Beurteilung der Wirksamkeit einer initialen Behandlung mit gleichzeitiger Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit einer initialen Behandlung mit Sitagliptin allein und mit Metformin allein auf Hämoglobin A1c (A1C) nach 24 Wochen. **Hypothese**: Nach 24 Wochen bewirkt die initiale gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit einer initialen Behandlung mit Sitagliptin allein und mit Metformin allein eine größere Reduktion des A1C. (2) Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der initialen gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin. **Sekundär:** (1) **Zielsetzung**: Beurteilung der Wirksamkeit einer initialen gleichzeitigen Behandlung mit Sitagliptin und Metformin verglichen mit einer initialen Behandlung mit Sitagliptin allein und mit Metformin allein auf die Glukose zum Zeitpunkt von 2 Stunden nach der Mahlzeit (2-Stunden-PGM) nach einem Standardmahlzeit-Toleranztest (MTT) nach 24 Wochen. **Hypothese**: Nach 24 Wochen bewirkt die initiale gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit einer initialen Behandlung mit Sitagliptin allein und mit Metformin allein eine größere Reduktion der 2-Stunden-PMG. (2) **Zielsetzung**: Beurteilung der Wirksamkeit einer initialen Behandlung mit gleichzeitiger Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit einer initialen Behandlung mit Sitagliptin allein und mit Metformin allein auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) nach 24 Wochen. **Hypothese**: Nach 24 Wochen bewirkt die initiale gleichzeitige Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit einer initialen Behandlung mit Sitagliptin allein und mit Metformin allein eine größere Reduktion der FPG.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, faktorielle Parallelgruppenstudie der Phase III. Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis von 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 zugeteilt zu: Sitagliptin 100 mg einmal täglich (QD) (Sitagliptin-Gruppe), Metformin 500 mg zweimal täglich (BID) (niedrig dosierte Metformin-Gruppe), Metformin 850 mg BID (hoch

		dosierte Metformin-Gruppe), Sitagliptin 50 mg BID plus Metformin 500 mg BID (niedrig dosierte Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung), Sitagliptin 50 mg BID plus Metformin 850 mg b.id. (hoch dosierte Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung) oder Placebo (Placebogruppe).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Bei Patienten mit Screening-Laborwerten/-Befunden außerhalb der im Prüfplan beschriebenen Bereiche kann nach Ermessen des Prüfarztes eine Wiederholungsbestimmung durchgeführt werden, und wenn der Wiederholungswert das Kriterium erfüllt, kann der Screeningvorgang fortgesetzt werden. Nur der spezifische Wert/Befund außerhalb des Bereichs sollte wiederholt werden (nicht das gesamte Panel). Alle Labormessungen müssen nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. <u>Bei Visite 1/Screening</u> 1. Der Patient hat T2DM und ist am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt. 2. Der Patient versteht die Studienverfahren, alternative Behandlungsmöglichkeiten und Risiken, die mit der Studie verbunden sind, und erklärt sich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligungserklärung abgibt. 3. Der Patient ist ein Mann oder eine Frau, die höchst unwahrscheinlich schwanger wird, was durch die Beantwortung mindestens einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: a. Der Patient ist männlich. b. Der Patient hat kein Fortpflanzungspotential. Eine Patientin ohne Fortpflanzungspotenzial ist definiert als eine Patientin, die entweder (1) die natürliche Menopause erreicht hat (definiert als ≥ 6 Monate spontane Amenorrhoe mit FSH-Spiegeln im Serum im postmenopausalen Bereich, wie vom Labor bestimmt), oder ≥ 12 Monate spontane Amenorrhoe bei Frauen > 45 Jahre, oder (2) eine bilaterale Oophorektomie und/oder Hysterektomie oder eine bilaterale Tubenligatur hatte. c. Der Patient hat Fortpflanzungspotenzial und stimmt zu, abstinent zu bleiben oder innerhalb der voraussichtlichen Dauer der Studie und für 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention eine geeignete Methode zur Empfängnisverhütung zu verwenden (oder durch seinen Partner verwenden zu lassen). Akzeptable Verhütungsmethoden sind: hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar (IUP), Diaphragma mit Spermizid, schwammförmiges Kontrazeptivum, Kondom, Vasektomie. a. Der Patient erfüllt eines der folgenden Kriterien, angezeigt durch

		eine „Ja“-Antwort: Der Patient ist nicht medikamentös vorbehandelt bzw. nimmt derzeit keine AHA (ohne seit ≥ 8 Wochen) und hat einen A1C-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % beim Screening/Visite 1. ODER b. Der Patient nimmt derzeit ein einzelnes AHA und hat einen A1C-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,5 % bei der Screening-Visite/Visite 1. ODER c. Der Patient nimmt derzeit eine orale niedrig dosierte AHA-Kombinationstherapie (d. h. ≤ 50 % der maximal zugelassenen Dosis jedes Mittels) und hat einen A1C-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 % bei der Screening-Visite/Visite 1. Hinweis: Patienten, die bei Visite 1 auf Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR-γ)-Mittel (d. h. Thiazolidinedione [TZDs]) entweder als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit anderen AHA einnehmen, dürfen nicht an der Studie teilnehmen. <u>Bei Visite 3 / Woche –2</u> 4. Der Patient hat einen A1C von ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %. <u>Bei Visite 4/Randomisierung/Tag 1</u> 5. Der Patient zeigt während des Run-in der Placebobehandlung eine Compliance von ≥ 85 % (gemessen anhand der Tablettenzählung). **Ausschlusskriterien** Bei Patienten mit Screening-Laborwerten/-Befunden außerhalb der im Prüfplan beschriebenen Bereiche kann nach Ermessen des Prüfarztes eine Wiederholungsbestimmung durchgeführt werden, und wenn der Wiederholungswert das Kriterium erfüllt, kann der Screeningvorgang fortgesetzt werden. Nur der spezifische Wert/Befund außerhalb des Bereichs sollte wiederholt werden (nicht das gesamte Panel). Alle Labormessungen müssen nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. <u>Bei Visite 1/Screening</u> <u>Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien</u> 1. Der Patient hat eine Krankengeschichte von Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) oder Ketoazidose oder der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise T1DM hat, bestätigt mittels C-Peptid ≤ 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l). 2. Der Patient wurde zuvor mit einem Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitor (wie Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin), einem Glukagon-ähnlichen Peptid-1(GLP-1)-Analog (wie Exenatid) oder mit einem PPAR-γ-Wirkstoff (wie Pioglitazon oder Rosiglitazon) oder mit Insulin innerhalb der letzten 12 Wochen behandelt. Hinweis: Patienten, die eine kurzzeitige Insulinbehandlung (z. B. einige Tage während eines Krankenhausaufenthaltes) erhalten haben und keine Insulinbehandlung mehr benötigen, können teilnehmen. <u>Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen</u> 3. Der Patient hat eine Krankengeschichte von Unverträglichkeit oder

		Hypersensitivität oder irgendeiner Kontraindikation für Sitagliptin oder Metformin. Hinweis: Die Kontraindikation basiert auf den Produktrundschreiben für Metformin in China. 4. Der Patient befindet sich in einem Gewichtsabnahmeprogramm und nicht in der Erhaltungsphase oder hat innerhalb der vergangenen 8 Wochen eine Gewichtsabnahme-Medikation (z. B. Orlistat oder Sibutramin) begonnen. 5. Der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich eine Behandlung mit immunsuppressiven/immunmodulierenden Wirkstoffen (wie Cyclosporin, Methotrexat, Etanercept), oder der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich eine Behandlung für ≥ 2 aufeinanderfolgende Wochen oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale und topische Kortikosteroide sind erlaubt. 6. Der Patient hat sich innerhalb der letzten 4 Wochen einem chirurgischen Eingriff in Allgemeinnarkose unterzogen oder hat eine größere Operation geplant. Hinweis: Patienten, die sich innerhalb der letzten 4 Wochen einem kleinen chirurgischen Eingriff (z. B. nur in Lokalanästhesie) unterzogen und sich vollständig erholt haben, können nur nach Rücksprache mit dem Klinischen Monitor von MSD teilnehmen. 7. Der Patient nimmt derzeit an einer Studie teil oder hat innerhalb der letzten 12 Wochen nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder -gerät teilgenommen. <u>Begleitkrankheit von Organen und Systemen</u> 8. Der Patient hat eine Krankengeschichte von aktiver Lebererkrankung (außer Fettleber), einschließlich chronisch aktiver Hepatitis B oder C oder symptomatischer Gallenblasenerkrankung. 9. Der Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der New York Heart Association(NYHA)-Klasse III oder IV, oder der Patient hat neue oder sich verschlechternde Zeichen oder Symptome einer koronaren Herzkrankheit oder einer kongestiven Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Wochen, oder er hatte innerhalb der letzten 12 Wochen eine der folgenden Erkrankungen: a. Akutes Koronarsyndrom (z. B. Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina) b. Koronararterienintervention (z. B. Aortokoronarer Bypass [ACB] oder perkutane transluminale Koronarangioplastie [PTCA]) c. Schlaganfall oder vorübergehende ischämische neurologische Störung 10. Der Patient hat eine schlecht kontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg, und der Blutdruck wird bei Visite 3/Woche –2 mit einer Anpassung der blutdrucksenkenden Medikation wahrscheinlich nicht als unter diesen Grenzen liegend angesehen. Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Der Patient kann die Blutdruckmedikation anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn die wiederholte Blutdruckmessung nicht mehr die Ausschlusskriterien

erfüllt.

11. Der Patient ist HIV-positiv (gemäß Krankengeschichte).
12. Der Patient weist eine klinisch bedeutsame hämatologische Störung (wie aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome, Thrombozytopenie) auf.
13. Der Patient hat eine Krankengeschichte von invasivem Malignom ≤ 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mit Ausnahme eines angemessen behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines Zervixkarzinoms in situ. Ein Patient mit einer Krankengeschichte von Tumoren < 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung dürfen keinen Nachweis einer Erkrankung haben. Eine Krankengeschichte von Melanom, Leukämie, Lymphom und myeloproliferativen Erkrankungen jeglicher Dauer wird ausgeschlossen.

<u>Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten</u>

14. Der Patient hat ausschließende Laborwerte, wie in Tabelle 4-244 aufgeführt:

Tabelle 4-244 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Laboratory Exclusion Criteria

Parameter [1]	Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
Hemoglobin	Male	<11 g/dL (110 g/L)
	Female	<10 g/dL (100 g/L)
Serum ALT and/or AST [2]		>2.0 times Upper Limit of Normal (ULN)
Serum Creatinine	Male	≥ 1.4 mg/dL (123.8 µmol/L)
	Female	≥ 1.3 mg/dL (114.9 µmol/l)
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) [3]		< 60 mL/min/1.73 m^2
TSH [4]		Outside central laboratory normal range
Triglycerides (TG) [5]		>600 mg/dl (6.78 mmol/L)

[1] If screening labs are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.
[2] Patients whose serum alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) exceeds this limit may be retested one time if the Investigator does not believe the value reflects the patient's status.
[3] Using Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula.
[4] Patients with abnormal elevated TSH may be rescreened after they have been on a stable thyroid replacement regimen for at least 6 weeks.
[5] Patients with elevated TG may have lipid-lowering medication initiated or adjusted and continue in the study if a repeat measurement no longer meets the exclusion criterion. **Note**: Patients must be on stable lipid-lowering medication regimen for the 4 weeks prior to **Visit 4/Day 1.**

<u>Andere Kriterien:</u>

15. Die Patientin ist schwanger, stillt oder erwartet eine Schwangerschaft während der Studiendauer und der Nachbeobachtungphase nach der Studie. Die Patientin wird erwartungsgemäß während der Studiendauer und der Nachbeobachtungphase nach der Studie Eizellen spenden.
16. Der Patient nimmt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Freizeitdrogen oder illegale Drogen oder hat eine aktuelle Krankengeschichte (innerhalb des letzten Jahres) von Drogenmissbrauch oder vermehrtem Alkoholkonsum.
    Hinweis: Zum Zweck der Studie beinhaltet vermehrter Alkoholkonsum eine Alkoholaufnahme, die definiert ist als > 2 alkoholische Getränke pro Tag oder > 14 alkoholische Getränke pro Woche oder Komatrinken. Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 150 ml Wein, 350 ml Bier

		oder 30 bis 45 ml 80 %iger Schnaps. 17. Der Patient hat eine Krankengeschichte oder einen Nachweis einer Erkrankung, einer Therapie oder einer Laborauffälligkeit, durch die die Teilnahme des Patienten nicht in seinem besten Interesse ist, oder andere Umstände, die die Ergebnisse der Studie verzerren könnten oder die sich störend auf die Teilnahme des Patienten für die ganze Studiendauer auswirken könnten. 18. Es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an die Studienverfahren hält, Visiten einhält oder er plant, während der Studie umzuziehen. 19. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. <u>Bei Visite 2</u> 20. Der Patient hat eine klinisch signifikante EKG-Anomalie, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. 21. Der Patient hatte einen Nüchternglukosewert von > 270 mg/dl (15,0 mmol/l) (bestimmt entweder durch FPG oder Fingerstichwert), der 2 Mal oder häufiger über einen Zeitraum von 72 Stunden während der AHA-Auswaschphase auftrat. 22. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborauffälligkeit entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während des Run-in, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt. <u>Bei Visite 3/Woche –2</u> 23. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. 24. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborauffälligkeit entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während des Run-in, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt. <u>Bei Visite 4/Tag 1/Randomisierung</u> 25. Der Patient hat eine Fingerstich-Nüchternglukose (FFSG) < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 260 mg/dl (14,4 mmol/l). Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 7 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Glukosemessung durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte und/oder dem FPG-Wert bei Visite 3/Woche –2 widerspiegelt. Wenn das Ergebnis der wiederholten Messung das Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS der Patient ausgeschlossen werden. 26. Die Patientin hat einen positiven Urinschwangerschaftstest (vor der Zuteilung der Patientin durchzuführen). 27. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborauffälligkeit oder EKG-Anomalie entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während des Run-in, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die

		Studie erfüllt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	23 Prüfzentren in China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Sitagliptin, Metformin und ihre passenden Placebos wurden in verblindeter Form als orale Tabletten verabreicht. Metformin (passendes Placebo) und Sitagliptin (oder passendes Placebo) wurden vor dem Frühstück und Abendessen stets zusammen eingenommen. Die erste morgendliche Dosis der doppelblinden Prüfintervention wurde in der Klinik nach Abschluss aller Verfahren für die Studienvisite (einschließlich der Entnahme aller Blutproben für den Mahlzeittoleranztest) als bezeugte Dosis genommen. Die Patienten wurden angewiesen, die Morgen- und die Abenddosis der doppelblinden Medikation vor dem Frühstück und vor dem Abendessen während der Studie einzunehmen. Die Patienten wurden jedoch daran erinnert, die Morgendosen am Tag der Studienvisiten zurückzuhalten. Von Visite 5 Woche 6 bis Visite 7/Woche 18 wurden die Patienten angewiesen, die doppelblinde Prüfintervention nach der Entnahme der Nüchtern-Blutproben zu nehmen. Bei Visite 8/Woche 24 wurden die Patienten angewiesen, die Dosierungen der doppelblinden Prüfintervention am letzten Morgen als eine bezeugte Dosis genau 30 Minuten vor der Mahlzeit und nach der Entnahme von Nüchtern-Blutproben zu nehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitsendpunkt - Veränderung des A1C gegenüber der Baseline in Woche 24. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte - Veränderung der 2-h-PMG gegenüber der Baseline in Woche 24. - Veränderung der FPG gegenüber der Baseline in Woche 24. Andere Wirksamkeitsendpunkte - Anteil der Patienten, die die A1C-Ziele (< 7,0 %; < 6,5 %) in Woche 24 erreichen. - Veränderung von Insulin, HOMA-IR, HOMA-β und QUICKI gegenüber der Baseline in Woche 24. - Prozentuale Veränderung der gemessenen oder abgeleiteten Endpunkte gegenüber der Baseline in Woche 24 - des Lipidpanels (d. h. Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin [LDL-C], High-Density-Lipoprotein-Cholesterin [HDL-C] und Triglyzeride [TGs]) gegenüber der Baseline in Woche 24. - Zeit bis zur Ersatztherapie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Eine diagnostische Post-hoc-Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts ergab einen extremen Ausreißer für A1C, der als biologisch nicht plausibel

	Studienbeginn, mit Begründung	angesehen wurde und einen großen Einfluss auf die primäre Wirksamkeitsanalyse hatte. Aufgrund dieses Ausreißers wurden die folgenden Post-hoc-Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Primäranalyse zu ergänzen und die Interpretation der Primärergebnisse zu unterstützen: - Ausschluss des Patienten mit dem nicht plausiblen Wert Die primäre Analysemethodik (ANCOVA) für die A1C-Änderung gegenüber der Baseline in Woche 24 (ANCOVA) wurde auf die primäre (FAS) Population mit Ausnahme des Patienten mit dem biologisch nicht plausiblen Wert angewendet. - Robuste Regression Der Hauptzweck der robusten Regression besteht darin, bei Vorhandensein von Ausreißern resistente (stabile) Ergebnisse zu liefern. Die M-Schätzung unter Verwendung der begrenzten Einflussfunktion von Huber [16.1.12.10] wurde in einer Analyse einschließlich des gesamten FAS (einschließlich des biologisch nicht plausiblen Werts) verwendet. - Nicht-parametrische Analyse Nicht-parametrische Analysen erfordern nicht, dass die Daten einer bestimmten Verteilung folgen. Die A1C-Änderung gegenüber der Baseline in Woche 24 wurde sortiert und ihren entsprechenden Rängen zugeordnet. Das ANCOVA-Modell wurde dann anstelle der tatsächlichen Werte einschließlich des gesamten FAS (einschließlich des biologisch unplausiblen Werts) in die Ränge übernommen. Dies ist die gleiche Methodik, die für die Analyse von Triglyzeriden, von denen bekannt ist, dass sie eine nichtnormale Verteilung aufweisen, im Voraus spezifiziert wurde. Eine explorative Post-hoc-ANCOVA wurde durchgeführt, um die Auswirkungen der Prüfintervention in Subgruppen von Patienten zu untersuchen, die nach ihrer Verwendung von chinesischen Arzneimitteln klassifiziert wurden, die möglicherweise die Blutzuckerkontrolle beeinflussen. Unterschiede zwischen den Behandlungen für den primären Endpunkt (Veränderung gegenüber des A1C gegenüber der Baseline in Woche 24) wurden in den folgenden Subgruppen geschätzt: Patienten, die keine chinesischen Medikationen eingenommen haben, die möglicherweise die Blutzuckerkontrolle beeinflussen, Patienten, die chinesische Arzneimittel eingenommen haben, von denen berichtet wurde, dass sie den Blutzucker senken, und Patienten, die chinesische Arzneimittel eingenommen haben, von denen nicht berichtet wurde, dass sie den Blutzucker beeinflussen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 720 Patienten wird die Randomisierung von 120 Patienten in jeden der 6 Behandlungsarme ergeben. Unter Berücksichtigung des Ausscheidens von Patienten ohne Erfassung einer Messung nach der Randomisierung wurde erwartet, dass etwa 103 Patienten

<table>
<tr><td></td><td></td><td>pro Behandlungsgruppe für die Analyse der primären Hypothese zur Verfügung stehen. Bei Verwendung einer Standardabweichung (SD) von 1,1 % bewirkt eine Stichprobengröße von 103 Patienten pro Gruppe eine statistische Power von 90 % (80 %), um einen wahren Unterschied von 0,5 % (0,43 %) in der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline zwischen jeglichen 2 individuellen Behandlungsgruppen (α = 0,05, zweiseitig) nachzuweisen (siehe Tabelle 4-245). Die Halbbreite des 95 %-KI ist 0,30 %. Diese Standardabweichung von 1,1 % ist die aus der faktoriellen Phase-III-Studie mit Metformin-Kombination (PN 036) geschätzte Variabilität.

Tabelle 4-245 (Anhang): Berechnung der statistischen Power

Table 9-3
Power Calculation for Efficacy Hypotheses at α = 0.05 Level (two-sided)
<table><tr><th>Endpoint</th><th>Patients Evaluable Per Group</th><th colspan="2">Detectable Difference</th></tr><tr><th></th><th></th><th>80% Power</th><th>90% Power</th></tr><tr><td>Primary Efficacy Hypothesis</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>A1C (SD=1.1%[1])</td><td>103</td><td>0.43%</td><td>0.50%</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Secondary Efficacy Hypotheses</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>2-h PMG (SD=61.8 mg/dL[1])</td><td>103</td><td>24.2 mg/dL</td><td>28.0 mg/dL</td></tr><tr><td>FPG (SD=45.2 mg/dL[1])</td><td>103</td><td>17.7 mg/dL</td><td>20.5 mg/dL</td></tr><tr><td colspan="4">[1]From MK-0431 Protocol 036.</td></tr><tr><td colspan="4">A1C = Hemoglobin A1c, PMG = Post-meal glucose, FPG = fasting plasma glucose, SD = Standard deviation</td></tr></table>
Wenn in einer Behandlungsgruppe, in die 120 Patienten eingeschlossen wurden, keine UE beobachtet wurden, betrug die Obergrenze des 95 %-KI für die Inzidenzrate innerhalb der Gruppe 3,0 %.
Es wurde angenommen, dass bei 76 % der randomisierten Patienten das Körpergewicht sowohl zur Baseline als auch in Woche 24 gemessen würde, was eine statistische Power von 90 % liefert, um einen Unterschied von 1,5 kg Körpergewicht zwischen zwei individuellen Behandlungsgruppen bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 festzustellen. Diese Berechnung nahm eine SD von 3,1 kg an, basierend auf Woche 24-Daten von PN036.</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt, und es gab keinen Datenüberwachungsausschuss.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Eine eindeutige Baseline-Nummer wurde allen gescreenten Patienten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zugewiesen. Die Baseline-Nummer identifizierte die Patienten für alle Verfahren, die vor der Randomisierung stattfanden. Jeder Patient erhielt nur eine Baseline-Nummer. Alle Patienten, die mehrfach gescreent wurden, behielten die ursprüngliche Baseline-Nummer, die bei der ersten Screening-Visite für jedes nachfolgende Screening zugewiesen wurde. Die Baseline-Nummern</td></tr>
</table>

		innerhalb eines Prüfzentrums wurden nicht für verschiedene Patienten wiederverwendet. Patienten, die Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten, wurden in die doppelblinde Behandlung bei Visite 4/Tag 1 randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde basierend auf dem antidiabetischen Therapie-Status des Patienten bei Visite 1 (Einnahme von antidiabetischer Therapie gegenüber keine Einnahme von antidiabetischer Therapie) 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	Eine eindeutige Baseline-Nummer wurde allen gescreenten Patienten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zugewiesen. Die Baseline-Nummer identifizierte die Patienten für alle Verfahren, die vor der Randomisierung stattfanden. Jeder Patient erhielt nur eine Baseline-Nummer. Alle Patienten, die mehrfach gescreent wurden, behielten die ursprüngliche Baseline-Nummer, die bei der ersten Screening-Visite für jedes nachfolgende Screening zugewiesen wurde. Die Baseline-Nummern innerhalb eines Prüfzentrums wurden nicht für verschiedene Patienten wiederverwendet. Patienten, die Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten, wurden in die doppelblinde Behandlung bei Visite 4/Tag 1 randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Abteilung für klinische Biostatistik des SPONSORS erstellt den randomisierten Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung. Eine eindeutige Baseline-Nummer wurde allen gescreenten Patienten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zugewiesen. Die Baseline-Nummer identifizierte die Patienten für alle Verfahren, die vor der Randomisierung stattfanden. Jeder Patient erhielt nur eine Baseline-Nummer.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Verblindung wurde durch die Verwendung von passend aussehenden Placebotabletten für Sitagliptin und Metformin bei jeder Dosisstärke erreicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von	Sitagliptin, Metformin und ihre passenden Placebos wurden in verblindeter Form als orale Tabletten verabreicht.

	Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Wirksamkeitsanalysen</u>** Um die primäre Hypothese zu bearbeiten, wurde die Veränderung des A1C in Woche 24 gegenüber der Baseline unter Verwendung eines ANCOVA-Modells analysiert. Das ANCOVA-Modell enthielt Terme für Behandlung, früheren antidiabetischen Therapiestatus (ja/nein) und den Baseline-A1C-Wert als Kovariate. Die Überlegenheit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Metformin verglichen mit Metformin allein und verglichen mit Sitagliptin allein bei der Senkung des A1C bei einer gegebenen Metformin-Dosis wurde anhand der entsprechenden Kontraste unter dem ANCOVA-Modell beurteilt. Beide Vergleiche mussten signifikant sein ($p < 0,05$, zweiseitig), damit für diese Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung Erfolg erklärt wurde. Kontinuierliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte, mit Ausnahme von Triglyzeriden, wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei die relevante Baseline-Wirksamkeitsmessung als Kovariate ersetzt wurde. Eine Analyse des Anteils der Patienten, die die A1C-Ziele in Woche 24 erreichten (< 7,0 % primär; < 6,5 % sekundär), wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt, mit denselben Termen wie das ANCOVA-Modell, das für die Analysen der kontinuierlichen Endpunkte verwendet wurde. Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer und dem Log-Rank-Test durchgeführt. Der Anteil der in jeder Behandlungsgruppe mit Notfallmedikation behandelten Patienten wurde zusammengefasst. **<u>Sicherheitsanalysen</u>** Die Analyse der Sicherheitsergebnisse folgte einem mehrstufigen Ansatz. Die Stufen unterschieden sich in Bezug auf die durchgeführten Analysen. Die Sicherheitsparameter oder Unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse, die als a-priori identifiziert werden, bildeten die „Stufe 1“ der Sicherheitsendpunkte, die inferentiellen Tests für die statistische Signifikanz mit p-Werten und 95 %-KI für Vergleiche zwischen Gruppen unterlagen. Andere Sicherheitsparameter wurden als Stufe 2 oder Stufe 3 angesehen. Parameter der Stufe 2 wurden via Punktschätzungen mit 95 %-KI für Vergleiche zwischen Gruppen beurteilt; für Sicherheitsendpunkte der Stufe 3 wurden nur Punktschätzungen pro Behandlungsgruppe geliefert. Sicherheitsendpunkte der Stufe 1 waren Hypoglykämie-Ereignisse, ausgewählte GI-UE (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen), sowie die mittlere Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 24. Unerwünschte Ereignisse (spezifische Terme und Terme für Systemorganklassen) und PDLCs von Laborparametern, und Vitalzeichen, die nicht als Endpunkte von besonderem Interesse vorspezifiziert waren, wurden als zu „Stufe 2“ oder „Stufe 3“ zugehörig klassifiziert, basierend auf der Anzahl der beobachteten Ereignisse. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 erforderte, dass mindestens 4 Patienten in irgendeiner Behandlungsgruppe

		das Ereignis aufwiesen oder das PDLC-Kriterium erfüllten (die breiten UE-Kategorien, die aus dem Prozentsatz der Patienten mit jeglichem UE, einem medikamentenbedingten UE, einem schwerwiegenden UE, einem sowohl medikamentenbedingten als auch schwerwiegendem UE und Abbruch aufgrund eines UE werden als Endpunkte der Stufe 2 betrachtet); alle anderen unerwünschten Erfahrungen und PDLCs wurden als Stufe 3 angesehen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen</u>** Um die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Untergruppen hinweg zu bewerten, wurde der Unterschied zwischen den Behandlungen für den primären Endpunkt (Veränderung des A1C gegenüber der Baseline in Woche 24) innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariablen geschätzt: - Baseline-A1C-Spiegel: > oder ≤ Median; und nach Kategorien: < 8,0 %; ≥ 8,0 % bis < 9,0 %; ≥ 9,0 % bis < 10,0 %; ≥ 10,0 %) - Alter: ≤ oder > medianes Alter, und nach Kategorien: < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre - Geschlecht (weiblich; männlich) - BMI (≤ oder > Median) - Vorheriger antidiabetischer Therapiestatus (ja/nein) - Dauer des Diabetes (≤ oder > Median) Für jeden Subgruppen-Faktor beinhaltete das ANCOVA-Modell Terme für die Behandlung, den antidiabetischen Therapiestatus (ja/nein), die Subgruppe, die Interaktionen der Behandlung nach Subgruppe und den Baseline-HbA1c. Wenn der Subgruppenfaktoren der vorherige antidiabetische Therapiestatus war, erschien er nur einmal im Modell. Inferenztests wurden für Subgruppenanalysen aufgrund der unzureichenden Stichprobengrößen innerhalb der Subgruppen nicht durchgeführt. Unterschiede zwischen den Behandlungen und nominale 95-%-Konfidenzintervalle nach Kategorie für die oben aufgeführten Klassifikationsvariablen wurden berichtet sowie grafisch dargestellt. Zusammenfassende Statistiken (N, Mittelwert, SD und Bereich) wurden für jede der Subgruppen nach Behandlungsgruppe geliefert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	Sitagliptin 100 mg QD.: a) 120 b) 120 c) 113

	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Metformin 500 mg BID: a) 126 b) 126 c) 116 Metformin 850 mg BID: a) 124 b) 124 c) 117 Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 500 mg BID: a) 122 b) 122 c) 118 Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 850 mg BID: a) 125 b) 125 c) 114 Placebo: a) 127 b) 126 c) 117
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Sitagliptin 100 mg QD: Abgebrochen: n = 16, Gründe: • Unerwünschtes Ereignis: n = 3 • Lost-to-Follow-up: n = 1 • Arztentscheidung: n = 1 • Abbruch durch den Patienten: n = 11 • Sonstiges: n = 1 Metformin 500 mg BID: Abgebrochen: n = 17, Gründe: • Unerwünschtes Ereignis: n = 3 • Abbruch durch den Patienten: n = 14 Metformin 850 mg BID: Abgebrochen: n = 15, Gründe: • Unerwünschtes Ereignis: n = 2 • Lost-to-Follow-up: n = 1 • Non-Compliance: n = 1 • Arztentscheidung: n = 1 • Abbruch durch den Patienten: n = 10 Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 500 mg BID: Abgebrochen: n = 11, Gründe:

		• Unerwünschtes Ereignis: n = 1 • Lost-to-Follow-up: n = 1 • Arztentscheidung: n = 1 • Abbruch durch den Patienten: n = 8 Sitagliptin 50 mg BID + Metformin 850 mg BID: Abgebrochen: n = 18, Gründe: • Unerwünschtes Ereignis: n = 6 • Lost-to-Follow-up: n = 1 • Arztentscheidung: n = 3 • Abbruch durch den Patienten: n = 8 Placebo: Abgebrochen: n = 23, Gründe: • Unerwünschtes Ereignis: n = 3 • Lost-to-Follow-up: n = 2 • Abbruch durch den Patienten: n = 17 • Sonstiges: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPE): 29. November 2010 Datum des Studienendes (LPLV): 24. Dezember 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

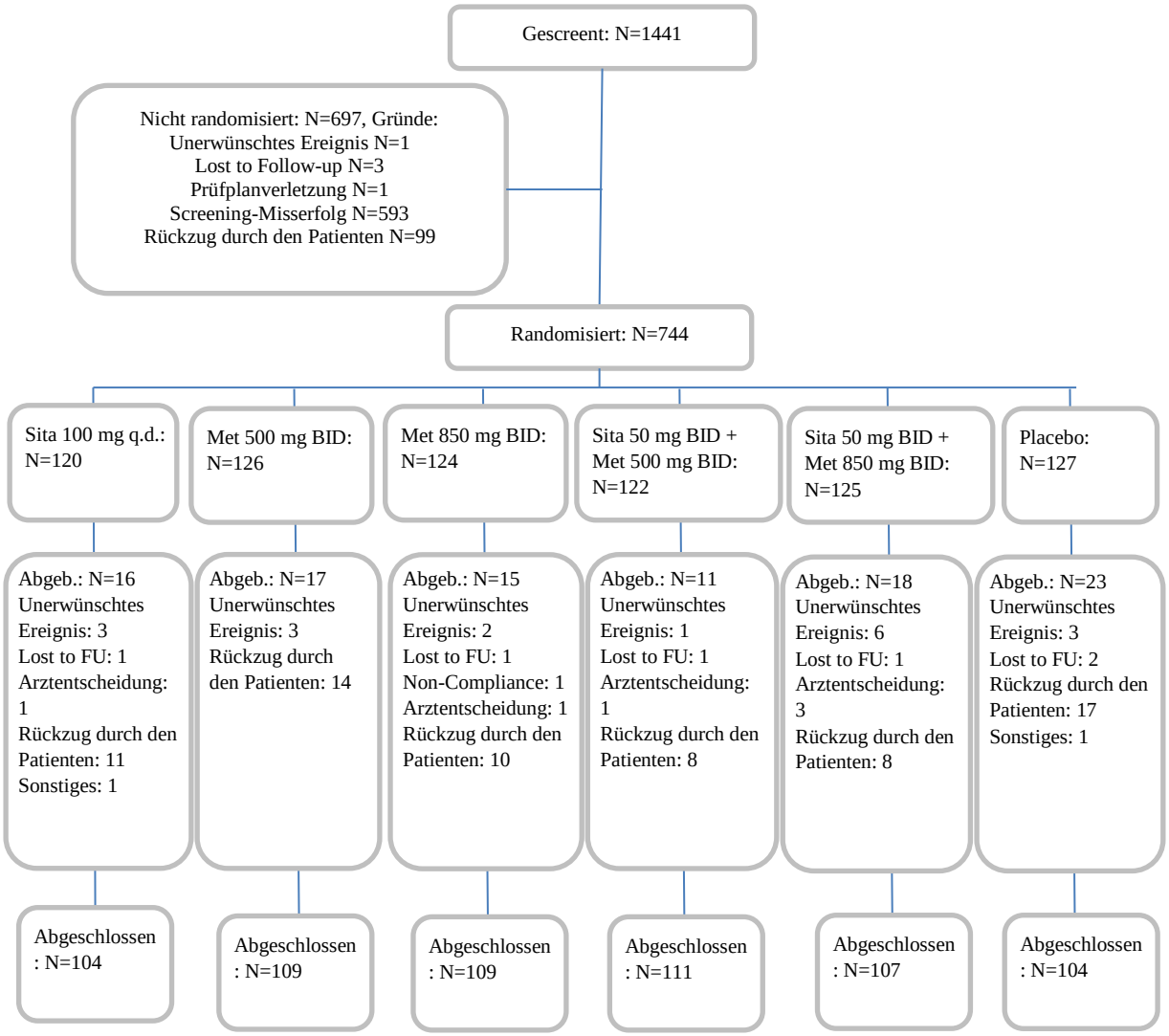


Abbildung 4-46: Flow-Chart zur Studie P121

Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P128

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Metformin ≥ 1500 mg pro Tag in Kombination mit Pioglitazon ≥ 30 mg/Tag aufweisen: **Primär:** Nach 26 Wochen: (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD verglichen mit der Zugabe von Placebo auf Hämoglobin A1C (A1C). (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD verglichen mit der Zugabe von Placebo. **Sekundär:** Nach 26 Wochen: (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD auf Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) nach einer Standardmahlzeit verglichen mit der Zugabe von Placebo. (2) Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD verglichen mit der Zugabe von Placebo auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG). (3) Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten mit A1C ≥ 9,0 % zur Baseline. **Hypothesen:** Bei Patienten mit T2DM, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Metformin ≥ 1500 mg pro Tag in Kombination mit Pioglitazon ≥ 30 mg/Tag aufweisen: **Primär:** Nach 26 Wochen: (1) Die Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD reduziert A1C mehr als die Zugabe von Placebo. (2) Die Zugabe von Sitagliptin 100 mg wird gut vertragen. **Sekundär:** Nach 26 Wochen: (1) Die Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD reduziert die 2-Stunden-PMG nach einer Standardmahlzeit mehr als die Zugabe von Placebo. (2) Die Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD reduziert FPG mehr als die Zugabe von Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	Dies war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie über 26 Wochen. Patienten mit T2DM und

	parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	unzureichender Blutzuckerkontrolle unter der Behandlung mit der dualen Kombinationstherapie mit einem PPARγ-Agonisten (Pioglitazon oder Rosiglitazon) und Metformin oder einem Sulfonylharnstoff und Metformin waren geeignet, in Screening-Visite/Visite 1 einzutreten. Patienten mit den im Prüfplan spezifizierten Dosen von Pioglitazon (≥ 30 mg QD) oder Rosiglitazon (≥ 4 mg QD) und Metformin (≥ 1500 mg/Tag) für mindestens 8 Wochen vor Visite 1 und mit einem A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % waren geeignet, in eine 4-wöchige Dosisstabilisierungsphase einzutreten. Patienten mit Rosiglitazon sollten vor der Dosisstabilisierungsphase auf eine entsprechende Dosis Pioglitazon umgestellt werden. Patienten mit einem Sulfonylharnstoff vor Visite 1 wurden auf die im Prüfplan spezifizierte Dosis von Pioglitazon umgestellt. Patienten mit < 30 mg QD Pioglitazon wurden auf 30 mg QD aufdosiert. Patienten mit < 4 mg QD Rosiglitazon wurden auf Pioglitazon 30 mg QD umgestellt. Patienten mit < 1500 mg Metformin/Tag wurden auf ≥ 1500 mg/Tag aufdosiert. Patienten, die umgestellt und/oder auf die im Prüfplan spezifizierten Dosen von Pioglitazon und Metformin aufdosiert wurden, waren geeignet, um in eine Phase der Dosisstabilisierung mit variabler Länge einzutreten. Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %) unter Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag) in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag) nach der Dosisstabilisierungsphase waren geeignet, im Verhältnis 1:1 zu Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo randomisiert zu werden. Bei Patienten, die während der Studie nicht die spezifischen Glykämieziele erreichten, sollte eine Rettungstherapie mit Glipizid (in den Vereinigte Staaten) oder jeglichem verfügbarem Sulfonylharnstoff (außerhalb der Vereinigten Staaten) eingeleitet werden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Patienten mussten alle Einschlusskriterien für die Studie erfüllen. Die wichtigsten Einschlusskriterien sind nachfolgend zusammengefasst. Alle Labormessungen mussten nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. **<u>Bei Visite 1</u>** 1. Der Patient hat T2DM und muss bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt sein. 4. Der Patient erfüllt eines der folgenden Kriterien (a, b, c, oder d), was durch die Beantwortung einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: a. Der Patient erhält derzeit stabile Dosen (unverändert seit ≥ 8 Wochen vor Visite 1) einer dualen AHA-Therapie: ein

		PPARγ-Agonist (Rosiglitazon ≥ 4 mg pro Tag oder Pioglitazon ≥ 30 mg pro Tag) in Kombination mit Metformin ≥ 1500 mg pro Tag und hat einen HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % bei der **Visite 1/Screening-Visite**. **oder** Der Patient ist in 1 der folgenden 3 Kategorien (b, c, oder d) und der Prüfarzt nimmt basierend auf der Überprüfung der aktuellen Diät des Patienten, der medizinischen Behandlung und dem A1C bei der **Visite 1/Screening-Visite** an, dass der Patient das Einschlusskriterium von **Visite 4** in Form eines A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % nach einer dosisstabilen Phase von ≥10 Wochen unter Pioglitazon ≥ 30 mg pro Tag in Kombination mit Metformin ≥ 1500 mg pro Tag wahrscheinlich erfüllt. b. Der Patient erhält derzeit eine duale AHA-Therapie: ein PPARγ-Agonist (Rosiglitazon oder Pioglitazon) in Kombination mit Metformin und hat einen A1C ≥ 8,0 % bei der **Visite 1/Screening-Visite**, erhält aber nicht die im Prüfplan spezifizierte Dosis für eine oder beide der im Prüfplan spezifizierten Prüfinterventionen. c. Der Patient erhält derzeit eine duale AHA-Therapie: Metformin (≥ 1500 mg pro Tag) und ein Sulfonylharnstoff-Mittel und hat einen A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % bei der **Visite 1/Screening-Visite**. d. Der Patient erhält derzeit eine duale AHA-Therapie: Metformin (< 1500 mg pro Tag) und ein Sulfonylharnstoff-Mittel und hat einen A1C ≥ 8 % bei der **Visite 1/Screening-Visite**. **Bei Visite 4** 5. Der Patient hat ein A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %, gemessen bei Visite 4, und nimmt seit mindestens 10 Wochen vor Visite 4 Pioglitazon (≥ 30 mg pro Tag) in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg pro Tag) in stabilen Dosierungen. **Bei Visite 5** 6. Der Patient zeigt während des einfach verblindeten Run-in eine Compliance von ≥ 85 % für Placebo, gemessen anhand der am Prüfzentrum durchgeführten Tablettenzählung. **Ausschlusskriterien** Patienten, die jegliches der Ausschlusskriterien erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind Nummerierung ist nicht fortlaufend nachfolgend zusammengefasst. **Bei Visite 1/Screening-Visite** Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien

1. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Typ 1-Diabetes mellitus, von Ketoazidose oder der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ 1-Diabetes hat, bestätigt mittels C-Peptid ≤ 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l).
2. Der Patient hat jemals einen DPP-4-Hemmer (wie Sitagliptin, Vildagliptin, Alogliptin oder Saxagliptin) oder ein GLP-1-Analog (wie Exenatid oder Liraglutid) eingenommen.

Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen

4. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Überempfindlichkeit oder jeglicher Kontraindikation für Metformin, Pioglitazon oder Sitagliptin basierend auf den Packungsbeilagen des Landes des Prüfzentrums.
7. Der Patient erhielt oder benötigte wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden.
   Hinweis: Inhalative, nasale oder topische Kortikosteroide sind erlaubt.

Begleitkrankheit von Organen und Systemen

10. Der Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse I, II, III oder IV oder eine Vorgeschichte von kongestiver Herzinsuffizienz, oder der Patient hat neue oder sich verschlechternde Zeichen oder Symptome einer koronaren Herzkrankheit innerhalb der letzten 3 Monate, oder er hatte innerhalb der letzten 3 Monate eine der folgenden Erkrankungen:
    a. Akutes Koronarsyndrom (z. B. MI oder instabile Angina).
    b. Koronararterienintervention (ACB oder PTCA).
    c. Schlaganfall oder vorübergehende ischämische neurologische Störung.

Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten

13. Der Patient hat ausschließende Laborwerte, wie in der nachfolgenden Tabelle 4-247 aufgeführt.

Tabelle 4-247 (Anhang): Ausschlusswerte für Laborparameter

Exclusionary Lab Values at Visit 1

Parameter†	Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
Creatinine‡	Male Female	≥1.4 mg/dL (123.8 µmol/L) ≥1.3 mg/dL (114.9 µmol/L)
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (MDRD formula)‡		<60 mL/min/1.73 m^2
Alanine aminotransferase (ALT)		>2 times ULN
Aspartate aminotransferase (AST)		>2 times ULN
Thyroid-stimulating hormone (TSH)§		<LLN or >6.0 µU/mL (6.0 mU/L)
Hemoglobin	Male Female	<11 g/dL <10 g/dL

† If screening labs are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.
‡ Either elevated Creatinine or decreased estimated GFR lead to exclusion of the patient.
§ Patients with TSH >6.0 µU/mL at Visit 1 are eligible for randomization at Visit 5 after initiating or adjusting thyroid hormone replacement therapy. Repeat TSH value must be ≤6.0 µU/mL after at least 6 weeks on a stable dose of thyroid replacement hormone and prior to randomization (see Section 3.2.1). Patients with TSH >ULN but ≤6.0 µU/mL at Visit 1 must be clinically euthyroid or undergo initiation/adjustment of hormone replacement (as done for patients with TSH >6.0 µU/mL).

Bei Visite 2

20. Der Patient hat eine klinisch signifikante EKG-Anomalie, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt.
21. Der Patient hat einen FPG-Wert konstant (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 280 mg/dl (15,5 mmol/l).

Bei Visite 3

23. Der Patient hat einen FPG-Wert konstant (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 270 mg/dl (15,0 mmol/l).
24. Patient verträgt Metformin und/oder Pioglitazon nicht oder zeigt Nebenwirkungen darauf.

Bei Visite 4

26. Der Patient hat einen FPG-Wert konstant (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 270 mg/dl (15,0 mmol/l).

Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten

27. Der Patient hat ausschließende Laborwerte, wie in der nachfolgenden Tabelle 4-248 aufgeführt:

Tabelle 4-248 (Anhang): Ausschlusswerte für Laborparameter

Table 9-3

Exclusionary Lab Values at Visit 4

Parameter†	Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
Creatinine‡	Male Female	≥1.4 mg/dL (123.8 µmol/L) ≥1.3 mg/dL (114.9 µmol/L)
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (MDRD formula)‡		<60 mL/min/1.73 m²
Alanine aminotransferase (ALT)		>2 times ULN
Aspartate aminotransferase (AST)		>2 times ULN
Thyroid-stimulating hormone (TSH)§		<LLN or >6.0 µU/mL (6.0 mU/L)
Hemoglobin	Male Female	<11 g/dL <10 g/dL

† If labs are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.
‡ Either elevated Creatinine or decreased estimated GFR lead to exclusion of the patient.
§ TSH only required at Visit 4 if abnormal at Visit 1

Bei Visite 5

29. Der Patient hat einen Fingerstich-Nüchternwert (FS) am Prüfzentrum von < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 250 mg/dl (13,9 mmol/l).
    Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 7 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Glukosemessung mittels FS am Prüfzentrum durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte und/oder dem FPG-Wert bei Visite 4 widerspiegelt.

		30. Der Patient hat eine klinisch signifikante Labor- oder EKG-Abnormität bei der Randomisierungsvisite oder während des Run-in, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	71 Prüfzentren erhielten die IRB/EK-Genehmigung und erhielten die Prüf- und Vergleichsintervention: 31 Prüfzentren in den USA, 6 Prüfzentren in 2 Ländern in Europa, 8 Prüfzentren in 2 Ländern in Lateinamerika, 26 Prüfzentren in 7 Ländern im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Prüfintervention** Die Patienten wurden angewiesen, täglich 1 orale Tablette der doppelblinden Prüfintervention gemäß den Anweisungen des Studienarztes einzunehmen. Basierend auf ihrer Zuteilung nahmen die Patienten 1 Tablette Sitagliptin 100 mg oder 1 zu Sitagliptin 100 mg passende Placebo-Tablette. **Offene Prüfintervention** Sobald stabile Dosen von Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag) und Metformin (≥ 1500 mg/Tag) erreicht wurden und der Patient in die dosisstabile Phase eingetreten war, sollte während der restlichen Run-in-Phase oder während der doppelblinden Behandlungsphase keine Veränderung der Dosen oder Dosisregimes eines der Mittel stattfinden. **Notfallmedikation** Bei Patienten, die während der doppelblinden Phase keine spezifischen Glykämieziele erreichten, wurde eine Rettungstherapie mit Glipizid (oder außerhalb der USA mit einem alternativen Sulfonylharnstoff) eingeleitet. Der Prüfarzt der Studie war für die Steuerung der Titration der Rettungstherapie verantwortlich. Patienten, die eine Rettungstherapie erhielten, setzten die Behandlung mit offenem Pioglitazon, offenem Metformin und doppelblinder Prüfinterventionen fort.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	**Primärer Endpunkt** • A1C **Sekundäre Endpunkte** • 2-Stunden-PMG • FPG **Weitere Endpunkte** A1C-Ziele (< 7,0 %; < 6,5 %) Homöostase-Modellbewertung der β-Zellfunktion (HOMA-β) Homöostase-Modellbewertung der Insulinresistenz (HOMA-IR)

	Validierung von Erhebungsinstrumenten	Quantitativer Insulin-Empfindlichkeitscheck-Index (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, QUICKI) Nüchtern und 2 Stunden nach der Mahlzeit • Insulin • C-Peptid • Proinsulin • Verhältnis Proinsulin/Insulin AUC-Endpunkte (Gesamt-AUC und AUC der Auslenkung) • Glukose • Insulin • C-Peptid • Proinsulin • Proinsulin-AUC/Insulin-AUC • Insulin-AUC/Glukose-AUC Inkrementelle PMG nach 2 Stunden Lipidprofil • Triglyzeride (TG) • LDL-C • HDL-C • Nicht-HDL-C • TG/HDL-C • Gesamtcholesterin (TC) Zeit bis zur Rettungstherapie (unterliegt Zensur nach Abbruch) **<u>Sicherheitsendpunkte</u>** <u>Stufe 1</u> • Hypoglykämie • Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 26 • Bestätigt beurteilte kardiovaskuläre Ereignisse <u>Stufe 2</u> • Gesamtzusammenfassung UE • Spezifische UE, SOC, oder PDLC <u>Stufe 3</u> • Spezifische UE, SOCs oder PDLCs (Inzidenz < 4 Patienten in allen Behandlungsgruppen) • Veränderungen gegenüber den Baseline-Ergebnissen (Labormessungen und Vitalzeichen)

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	An den geplanten Analysen wurde keine Änderung vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In diese Studie werden ungefähr 266 Patienten im Verhältnis 1:1 zwischen der Sitagliptin- und Placebogruppe randomisiert. Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass eine angemessene Exposition für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit über 26 Wochen gewährleistet ist. Diese Stichprobengröße wird eine statistische Power von 97 % liefern, um einen klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied von 0,5 % für die mittleren A1C-Veränderungen gegenüber der Baseline in Woche 26 nachzuweisen. Dies beruht auf folgenden Annahmen: Ungefähr 10 % der Patienten werden ohne eine Messung nach der Randomisierung abbrechen, und eine Standardabweichung von 1,0 %. Diese Standardabweichung von 1,0 % ist die aus der Phase-III-Studie mit Metformin als Zusatz (PN 020) geschätzte Variabilität. Die halbe Breite des 95 %-Konfidenzintervalls für den Unterschied beträgt 0,25 %. Die Berechnung basiert auf dem zwei-Proben-t-Test. Wenn in einer Behandlungsgruppe, in die 133 Patienten eingeschlossen wurden, keine unerwünschten Ereignisse beobachtet werden, beträgt die Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die Inzidenzrate innerhalb der Gruppe 2,7 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung für klinische Biostatistik erstellt den randomisierten Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung über den Zeitplan des klinischen Zuteilungssystems (Clinical Allocation System Schedule, CASS). Die Randomisierung wird in ein Interactive Voice Response System (IVRS) implementiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten, die mit Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag) in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag) nach der Dosisstabilisierungsphase eine unzureichende Glykämiekontrolle (A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %) hatten, konnten im Verhältnis 1 : 1 zu Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo

		randomisiert werden.
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	Sobald ein Patient alle Aufnahmekriterien erfüllte, war er für die Randomisierung geeignet. Bei der Randomisierung musste den geeigneten Patienten die nächste sequenzielle Zuteilungsnummer (AN) gemäß dem bei Visite 5/Tag 1 verfügbaren Zuteilungsplan zugeordnet werden, und sie waren in eine von zwei Behandlungsgruppen zu randomisieren: (1) Sitagliptin 100 mg oder (2) Placebo im Verhältnis 1:1. Jedem Patienten konnte nur eine Zuordnungsnummer zugeteilt werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Abteilung für klinische Biostatistik erstellt den randomisierten Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung über den Zeitplan des klinischen Zuteilungssystems (Clinical Allocation System Schedule, CASS).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Verblindung erfolgte durch die zufällige, maskierte Zuteilung von Zuordnungsnummern (allocation numbers, AN) zu den Behandlungsgruppen und durch die Sicherstellung, dass die in den Behandlungsgruppen verabreichten Arzneimittel identisch aussahen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sitagliptin (100 mg) und passendes Placebo wurden als orale Tabletten geliefert und einmal täglich verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären	**Wirksamkeitsanalysen** Die Population des vollständigen Analysesatzes (FAS) dient als Primärpopulation für die Analyse der Wirksamkeitsdaten dieser Studie.

	Zielkriterien	Die FAS-Population, separat für jeden Analyse-Endpunkt bestimmt, bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung einnahmen, außer: • Bei Analysen, die die Analyse der Kovarianzmethode (ANCOVA) verwendeten, schloss das FAS Patienten aus, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung nicht mindestens eine Beobachtung für den Analyseendpunkt hatten oder die keine Baselinedaten für den Analyseendpunkt hatten. • Bei Analysen, die das Modell der longitudinalen Datenanalyse (LDA) verwendeten, schloss die FAS-Population Patienten aus, die nicht mindestens eine Messung für den Analyseendpunkt hatten (Baseline oder nach der ersten Dosis der Studienbehandlung). • Bei Analysen, die die Methode von Miettinen und Nurminen verwendeten, schloss die FAS-Population Patienten aus, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung nicht mindestens eine Beobachtung für den Analyseendpunkt hatten. Eine zweite Population für die Analyse der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte war die Population der Absolventen. Die Population der Absolventen umfasste alle Patienten, die eine Baselinemessung und eine Messung in Woche 26 hatten. Um die primäre Wirksamkeitshypothese zu überprüfen, wurde die mittlere A1C-Veränderung durch Zugabe der Sitagliptin-Behandlung gegenüber der Baseline in Woche 26 mit der von Placebo verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von der Sitagliptin- und Placebo-Behandlungsgruppen, wie sie durch die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete einen Term für die Behandlung und eine Kovariate für den Baseline-A1C-Wert. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode (Last-Observation-Carried-Forward) imputiert. Zur Unterstützung der sekundären Zielsetzung zur Beurteilung der Wirksamkeit von Sitagliptin bei Patienten mit einem Baseline-A1C $\geq 9{,}0$ % wurde ein p-Wert für die Interaktion der Behandlung nach Subgruppen für die durch einen Baseline-A1C < oder $\geq 9{,}0$ % definierten Subgruppen mit dem in Abschnitt 3.5.8 des Prüfplans beschriebenen Modell geliefert. Ein p-Wert wurde auch für den Unterschied in der Behandlungsgruppe innerhalb der Subgruppe mit Baseline-A1C $\geq 9{,}0$ % geliefert. Alle anderen kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte, mit Ausnahme von Triglyzeriden und dem TG/HDL-C-Verhältnis, wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitswert als Kovariate ersetzt wurde.

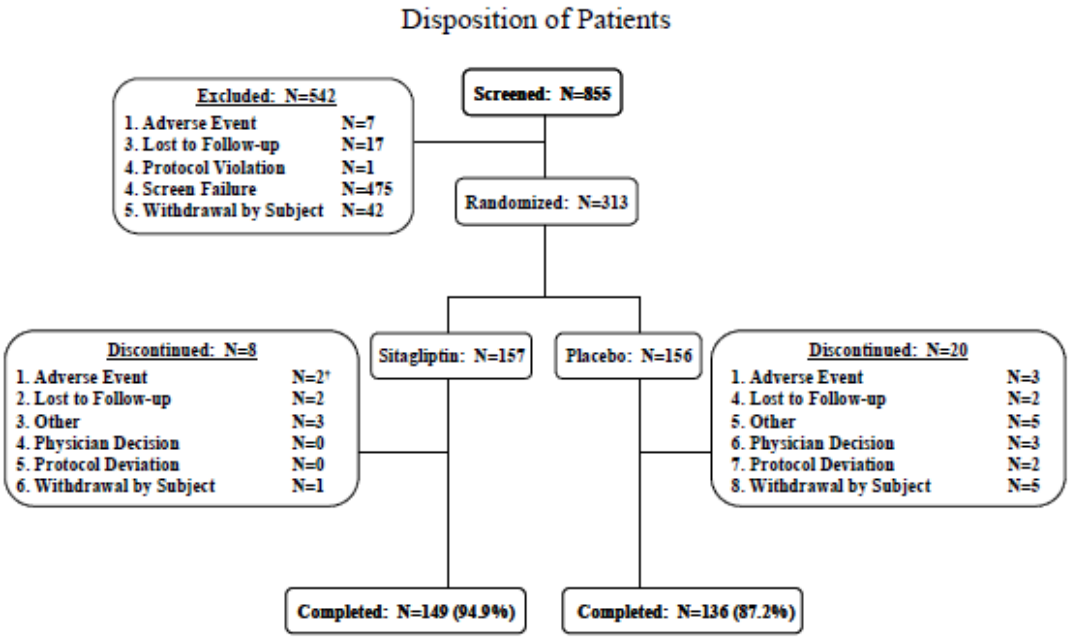
		Triglyzeride und das TG/HDL-C-Verhältnis wurden mit einem nichtparametrischen Ansatz analysiert: eine ANCOVA, die auf Tukeys normalisierten Rängen auf der prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline basiert. Dieses Modell hatte die gleichen Terme und Kovariate wie das oben beschriebene ANCOVA-Modell. Für diese Analyse wurden die Effekte innerhalb der Behandlung anhand von Medianen und zwischen den Behandlungen anhand der Hodges-Lehmann-Schätzung mit einem entsprechenden verteilungsfreien 95 %-Konfidenzintervall (KI) basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentests geschätzt. Eine longitudinale Datenanalyse (cLDA), die von Liang und Zeger vorgeschlagen wurde, wurde als sekundäre Methode verwendet, um fehlende Daten für primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte abzufangen. Dieses LDA-Modell beinhaltete sowohl Baselinemessungen als auch Messungen nach der Baseline als Reaktionsvariablen. Das Modell für wiederholte Messungen umfasste Terme für die Behandlung und die Interaktion der Zeit nach Behandlung, mit einer Einschränkung des gleichen Baseline-Mittels über Behandlungsgruppen hinweg (wegen der Randomisierung). Die Zeit wurde so als kategoriale Variable behandelt, dass keine Beschränkung für die Kurve der Mittel über der Zeit bestand. Der Behandlungsunterschied hinsichtlich der mittleren Veränderung gegenüber der Baseline bis zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde geschätzt und anhand dieses Modells getestet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen wiederzugeben. Analysen in der Absolventenpopulation wurden als Sensitivitätsanalysen für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Analysen der Anteile der Patienten, die die Glykämieziele von A1C < 7,0 % und < 6,5 % in Woche 26 erreichten, wurden mit der Miettinen- und Nurminen-Methode (M&N-Methode, 1985) durchgeführt, einer bedingungslosen, asymptotischen Methode. Die Unterschiede in den Prozentsätzen und den relativen Risiken wurden geschätzt, zusammen mit den entsprechenden 95 %-KI. Für diese Analysen in der FAS-Population wurde LOCF verwendet, um fehlende Daten zu imputieren. Für Mahlzeittoleranz-Daten wurden zusätzlich zu den ANCOVA-Analysen der Veränderung gegenüber der Baseline deskriptive Statistiken für Glukose, C-Peptid, Insulin, Proinsulin und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin bei 0, 60 und 120 Minuten nach dem MMT erstellt und aufgetragen, um die Reaktionsprofile darzustellen. Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde durchgeführt. Der Anteil der in jeder Behandlungsgruppe mit Notfallmedikation behandelten Patienten wurde zusammengefasst. Plots der Kaplan-Meier-Schätzung der Time-to-Rescue-Verteilung wurden für jeden Behandlungsarm bereitgestellt, und der Log-Rank-Test, der die Time-to-Rescue-Verteilung der Gruppen mit

		Sitagliptin versus Placebo verglich, wurde durchgeführt. **Sicherheitsanalysen** Die All-Patients-as-Treated (APaT)-Population wurde für die Analyse der Sicherheitsdaten in dieser Studie verwendet. Die APaT-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung nahmen. Für die Analyse von Sicherheitsdaten unter Verwendung der APaT-Population wurden Patienten in die Behandlungsgruppe aufgenommen, die der Studienbehandlung entsprach, die sie tatsächlich eingenommen hatten. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine klinische Überprüfung aller relevanten Parameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse (UE), Labortests, Vitalzeichen und Körpergewicht-Messungen. Für Analysen unerwünschter Ereignisse und vordefinierter Grenzen der Veränderung wurden 2 Ansätze verwendet: • Primärer Ansatz: umfasst alle sicherheitsbezogenen Datenpunkte eines Patienten, die nach Einleitung der Rettungstherapie aufgetreten sind. • Sekundärer Ansatz: umfasst alle sicherheitsbezogenen Datenpunkte eines Patienten, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Rettungstherapie. Sicherheitsendpunkte der Stufe 1 waren UE von symptomatischer Hypoglykämie, mittlere Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 26, und bestätigte beurteilte kardiovaskuläre (KV) Ereignisse. Die p-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle für Unterschiede zwischen der Behandlung im prozentualen Anteil der Patienten mit Hypoglykämie-Ereignissen wurden nach der Miettinen- und Nurminen-Methode berechnet. Die p-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle für die Veränderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline in Woche 26 wurden unter Verwendung des selben ANCOVA-Modells berechnet, wobei das Baseline-Körpergewicht als Kovariate ersetzt wurde. Für nicht in Stufe 1 befindliche unerwünschte Ereignisse und vordefinierte Grenzen der Veränderung (PDLC) von Laborvariablen wurden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen für Ereignisse in Stufe 2, definiert als mindestens 4 Ereignisse in mindestens einer Behandlungsgruppe, geliefert; für unerwünschte Ereignisse der Stufe 3 wurden nur tabellarische Zusammenfassungen erstellt. Für die Überwachung des Profils von kontinuierlichen Laborparametern und Vitalparametern wurden zusammenfassende Tabellen der deskriptiven Statistiken und Plots der mittleren Veränderungen gegenüber der Baseline über die Zeit geliefert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	**<u>Subgruppenanalysen</u>** Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen (mit einem nominalen

	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	95 %-KI) für den primären Endpunkt wurde geschätzt und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariablen aufgetragen: • Baseline-A1C: > oder ≤ Median; ≥ oder < 9,0 %; und nach Kategorien: < 8 %, ≥ 8 % bis < 9 %, ≥ 9 bis < 10 %,≥ 10 % • Geschlecht • Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) • Ethnische Zugehörigkeit (Hispanier oder Latino, Nichthispanier oder Nichtlatino) • Alter: > oder ≤ medianes Alter; ≥ oder < 65 Jahre • Body-Mass-Index zur Baseline: > oder ≤ Median • Dauer des Diabetes zur Baseline: > oder ≤ Median Die Konsistenz des Behandlungseffektes wurde im Kontext des Modells der primären Wirksamkeitsanalyse mit Termen für Behandlung, Baseline-Wert, Subgruppe und Interaktion der Behandlung nach Subgruppe beurteilt. Behandlungseffekte und nominale 95 %-Konfidenzintervalle nach Kategorie für die oben aufgeführten Klassifikationsvariablen wurden berichtet sowie grafisch dargestellt. Formale statistische Tests dieser Interaktionen wurden nicht durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart.
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	<u>Sitagliptin:</u> a) n = 157 b) n = 157 c) n = 152 <u>Placebo:</u> a) n = 156 b) n = 156 c) n = 153
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	**<u>Sitagliptin:</u>** <u>Abgebrochen: n = 8:</u> 1. Unerwünschtes Ereignis n = 2

	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	2. Lost-to-Follow-up n = 2 3. Sonstiges n = 3 4. Arztentscheidung n = 0 5. Prüfplanabweichung n = 0 6. Abbruch durch den Patienten n = 1 **<u>Placebo:</u>** <u>Abgebrochen: n = 20:</u> 1. Unerwünschtes Ereignis n = 3 2. Lost-to-Follow-up n = 2 3. Sonstiges n = 5 4. Arztentscheidung n = 3 5. Prüfplanabweichung n = 2 6. 8Abbruch durch den Patienten n = 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 10. Juni 2009 Datum des Studienendes: 10. November 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



†Two randomized patients (AN 21062 and AN 21143) in the sitagliptin group were discontinued due to an adverse experience with onset prior to initiation of the study therapy. These two patients do not appear as discontinued due to an adverse experience in the Safety Evaluation Section (Section 12).

Abbildung 4-47: Flow-Chart zur Studie P128

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P130

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Acarbose-Monotherapie: **Primäre Zielsetzungen:** 1) Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD verglichen mit der Zugabe von Placebo auf den A1C-Wert; und 2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD verglichen mit der Zugabe von Placebo. **Sekundäre Zielsetzung:** Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD verglichen mit der Zugabe von Placebo auf den FPG-Wert. **Hypothesen:** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Acarbose-Monotherapie: **Primär:** Die Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD reduziert A1C mehr als die Zugabe von Placebo. **Sekundär:** Die Zugabe von Sitagliptin 100 mg QD reduziert FPG mehr als die Zugabe von Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 381 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit T2DM und unzureichender Blutzuckerkontrolle mit Diät/Bewegungstherapie und Acarbose-Monotherapie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Sitagliptin 100 mg oder passendes Placebo oral einmal täglich (QD) zusätzlich zu einer Diät/Bewegungstherapie und Acarbose. Patienten, die während der Studie keine spezifischen Glykämieziele erreichten, erhielten eine glykämische Ersatztherapie. Sofern verfügbar, war die Rettungstherapie das Sulfonylharnstoff-Mittel Glimepirid (lokal bezogen). In Ländern, in denen Glimepirid nicht verfügbar war, war die Rettungstherapie ein Sulfonylharnstoff-Mittel, das im Land des Prüfzentrums vermarktet wird, wobei der spezifische Wirkstoff vom Prüfarzt ausgewählt und je nach Bedarf vom Prüfarzt oder vom Prüfzentrum zur Verfügung gestellt wurde.

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Diagnose/Einschlusskriterien:** Patienten mit T2DM im Alter von ≥ 18 Jahren, die bei Visite 1/Screening entweder eine Acarbose-Monotherapie in einer stabilen Dosis von mindestens 50 mg dreimal täglich (TID) für ≥ 10 Wochen erhielten und ein Hämoglobin A1c (A1C) ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 % hatten, ODER die Acarbose in einer stabilen Dosis von mindestens 50 mg dreimal täglich für ≥ 10 Wochen in Kombination mit einem anderen antidiabetischen Wirkstoff (mit Ausnahme von Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptor-γ-Agonisten, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren, Insulin oder Glucagon-like Peptid 1-Rezeptoragonisten) vor Visite 1 erhielten und ein A1C ≥ 6,5 % und ≤ 9,5 % hatten. Patienten mit Acarbose in Kombination mit einem anderen antidiabetischen Wirkstoff wurden angewiesen, alle antidiabetischen Wirkstoffe bei Visite 2 (Woche –8) abzusetzen. Patienten, die bei Visite 3 (Woche –2) ein A1C ≥ 7,0 % und ≤ 10,0 % aufwiesen und alle anderen Aufnahmekriterien erfüllten, waren nach einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase geeignet, in die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase einzutreten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an 31 Prüfzentren durchgeführt: 17 in China; 4 in Rumänien; jeweils 3 in Korea und Malaysia; und jeweils 2 in Indien und auf den Philippinen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Auswasch- und Run-in-Phase (alle Patienten):** • Offene Behandlung mit lokal bezogener Acarbose (–8 Wochen; Woche –8 bis 0): mit der aktuellen stabilen Dosis des Patienten (mindestens 50 mg t.i.d.). • Einfach verblindete Placebobehandlung (2 Wochen; Woche –2 bis 0): 1 Tablette Placebo QD **Gruppe mit Sitagliptin 100 mg:** • Doppelblinde Placebobehandlung (24 Wochen; Woche 1 bis 24): 1 Tablette Sitagliptin (100 mg). • Offene Behandlung mit lokal bezogener Acarbose (24 Wochen; Woche 1 bis 24): mit der stabilen Dosis des Patienten (mindestens 50 mg TID). 191 Patienten randomisiert; 191 Patienten analysiert **Placebogruppe:** • Doppelblinde Placebobehandlung (24 Wochen; Woche 1 bis 24): Passendes Placebo. • Offene Behandlung mit lokal bezogener Acarbose (24 Wochen;

		Woche 1 bis 24): mit der stabilen Dosis des Patienten (mindestens 50 mg TID). 190 Patienten randomisiert; 189 Patienten analysiert (1 Patient wurde zweimal randomisiert; siehe Fußnote in der Tabelle „Disposition der Patienten“)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Wirksamkeitsendpunkte:** **Veränderung des A1C** gegenüber der Baseline in Woche 24 **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** **Veränderung der FPG** gegenüber der Baseline in Woche 24 **Andere Wirksamkeitsendpunkte:** **A1C:** A1C-Ziele (< 7,0 %; < 6,5 %) in Woche 24 **Lipidparameter:** prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 24 **Notwendigkeit von Notfallmedikation:** Zeit bis zur Notfallmedikation **Sicherheitsendpunkte:** **Unerwünschte Ereignisse (UE) Stufe 1:** alle UE von symptomatischer Hypoglykämie und ausgewählten gastrointestinalen (GI) Ereignissen (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder -beschwerden und Durchfall) **UE Stufe 2 und Stufe 3:** unerwünschte Ereignisse (zusammengefasste Messungen, spezifische Bezeichnungen (preferred Terms; PT), Bezeichnungen der Systemorganklassen (system organ class; SOC) und spezifische, bestätigte adjudizierte kardiovaskuläre SUE) und vordefinierte Grenzwerte für die Veränderung von Laborparametern, die zuvor nicht als Endpunkte von besonderem Interesse festgelegt worden waren, wurden basierend auf der Anzahl der beobachteten Ereignisse als „Stufe 2“ oder „Stufe 3“ klassifiziert. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 setzte voraus, dass mindestens 4 Patienten in beiden Behandlungsgruppen das Ereignis zeigten. Alle anderen unerwünschten Ereignisse und vordefinierten Grenzen der Veränderung gehörten zu Stufe 3.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Berechnungen der Stichprobengröße und der statistischen Power:** Insgesamt sollten 350 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Um zu ermöglichen, dass ungefähr 10 % der Patienten ohne eine Messung nach der Randomisierung abbrechen, sollten ungefähr 158 Patienten aus jeder Behandlungsgruppe für die primäre Hypothese verfügbar sein. Mit einer Stichprobengröße von 158 pro Gruppe wird eine statistische Power von ungefähr 98 % erreicht, um einen klinisch bedeutsamen

		Behandlungsunterschied von 0,5 % für die mittleren A1C-Veränderungen in Woche 24 gegenüber der Baseline nachzuweisen. Diese Berechnung basierte auf einer Schätzung der Standardabweichung (SD) von 1,1 % für die A1C-Veränderung in Woche 24 gegenüber der Baseline. Mit dieser SD betrug die Halbbreite des 95 %-KI für die Differenz 0,24 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend.
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	Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie
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?	nicht zutreffend
11	Verblindung	

11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u>** **Statistische Methoden** Die Population des vollständigen Analysesets (Full Analysis Set, FAS) diente als Primärpopulation für die Analyse der Wirksamkeitsdaten und bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, mindestens eine Beobachtung nach der Randomisierung für den Analyseendpunkt nach mindestens einer Dosis der Studienbehandlung hatten und zu denen Baselinedaten für den Analyseendpunkt vorlagen (für die Analysen, die Baselinedaten benötigten). Um die primäre Hypothese zu überprüfen, wurde die mittlere A1C-Veränderung durch Zugabe der Sitagliptin-Behandlung in Woche 24 gegenüber der Baseline mit der von Placebo verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von den Sitagliptin- und Placebo-Behandlungsgruppen, wie sie durch die Kovarianzanalyse (analysis of covariance, ANCOVA) geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete Terme für die Behandlung, den vorherigen antidiabetischen Therapiestatus bei Visite 1 (mit Acarbose-Monotherapie oder mit Acarbose in Kombination mit anderen antidiabetischen Wirkstoff) und eine Kovariable für den Baseline-A1C. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode (Last-Observation-Carried-Forward) imputiert. **<u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u>** **Statistische Methoden** Die FAS-Population wurde für die Analyse des sekundären Wirksamkeitsendpunkts (Veränderung der FPG in Woche 24 gegenüber der Baseline) verwendet. Die für A1C beschriebene ANCOVA-Methode für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde ebenfalls für diese Analyse verwendet. **<u>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u>** **Statistische Methoden**

		Die FAS-Population wurde für die Analyse der weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Alle weiteren kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme von Triglyceriden wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitswert als Kovariate ersetzt wurde. Triglyceride wurden unter Verwendung eines nichtparametrischen Ansatzes analysiert: eine ANCOVA basierend auf Tukeys normalisierten Rängen auf der prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline. Analysen der prozentualen Anteile der Patienten bei den A1C-Zielen von < 7,0 % und < 6,5 % in Woche 24 wurden mit der Miettinen- und Nurminen-Methode (M&N-Methode) durchgeführt, einer bedingungslosen, asymptotischen Methode. Die prozentualen Anteile der Patienten mit Notfallmedikation in jeder Behandlungsgruppe wurden zusammengefasst. Plots der Kaplan-Meier-Schätzung der Time-to-Rescue-Verteilung wurden für jeden Behandlungsarm bereitgestellt. Außerdem wurden Log-Rank-Tests, die die Time-to-Rescue-Verteilung der Gruppen mit Sitagliptin versus Placebo verglichen, durchgeführt. Um den störenden Einfluss der Rettungstherapie auf die Wirksamkeitsvergleiche zu vermeiden, behandelten die Wirksamkeitsanalysen Daten nach Einleitung der Rettungstherapie als fehlend. **<u>Sicherheitsendpunkte</u>** **Beschreibung von Analysepopulation und Zeitpunkt** Die Population „Alle Patienten wie behandelt“ (All Patients as Treated, APaT), die sich aus allen randomisierten Patienten zusammensetzte, die mindestens eine Dosis der Prüfintervention genommen hatten, wurde für die Analyse der Sicherheitsdaten verwendet. Zwei Ansätze wurden für die Sicherheitsanalysen verwendet: • Primärer Ansatz: Ausschluss aller sicherheitsrelevanten Datenpunkte eines Patienten, die nach Einleitung der Rettungstherapie aufgetreten sind. • Sekundärer Ansatz: umfasst alle sicherheitsrelevanten Datenpunkte eines Patienten, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Rettungstherapie. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse folgte einem mehrstufigen Ansatz. Die Stufen unterschieden sich in Bezug auf die durchgeführten Analysen. Die Sicherheitsparameter oder unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori identifiziert wurden (Stufe 1), bildeten Endpunkte, die inferentiellen Tests auf die statistische Signifikanz mit p-Werten und 95 %-KI für Vergleiche zwischen Gruppen den unterzogen wurden. Andere Sicherheitsparameter wurden als Stufe 2 oder Stufe 3 angesehen. Parameter der Stufe 2 wurden via Punktschätzungen mit 95 %-KI für Vergleiche zwischen Gruppen beurteilt. Für Sicherheitsendpunkte der Stufe 3 wurden nur Punktschätzungen pro Behandlungsgruppe angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	nicht zutreffend

<table>
<tr><td></td><td>Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Siehe Flow-Chart</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>Sitagliptin 100 mg:
a) 191
b) 191
c) 191

Placebo:
a) 190
b) 189*
c) 189*

* Jeder Patient wird einmal für die Studiendisposition basierend auf dem letzten entsprechenden Dispositionsdatensatz gezählt. Patient 87.453 an Prüfzentrum 0044 wurde herausgenommen, weil der Patient auch als Patient 87.069 an Prüfzentrum 0026 randomisiert worden war und die Studie zuvor abgeschlossen hatte. Die Daten von Patient 87.453 wurden von der Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Sitagliptin 100 mg
n (%)</th><th colspan="2">Placebo
n (%)</th></tr>
<tr><td>Not Randomized</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Patients in Population</td><td>191</td><td></td><td>190</td><td></td></tr>
<tr><td>Study Disposition</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Completed</td><td>177</td><td>(92.7)</td><td>164</td><td>(86.3)</td></tr>
<tr><td>Discontinued</td><td>14</td><td>(7.3)</td><td>26</td><td>(13.7)</td></tr>
<tr><td>Adverse Event</td><td>6</td><td>(3.1)</td><td>4</td><td>(2.1)</td></tr>
<tr><td>Lack of Efficacy</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>1</td><td>(0.5)</td></tr>
<tr><td>Lost to Follow-up</td><td>3</td><td>(1.6)</td><td>4</td><td>(2.1)</td></tr>
<tr><td>Physician Decision</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>3</td><td>(1.6)</td></tr>
<tr><td>Protocol Violation</td><td>0</td><td>(0.0)</td><td>2</td><td>(1.1)</td></tr>
<tr><td>Withdrawal by Subject</td><td>5</td><td>(2.6)</td><td>12</td><td>(6.3)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Datum des Studienbeginns: 15. Mai 2010
Datum des Studienabschlusses: 25. März 2013</td></tr>
</table>

14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

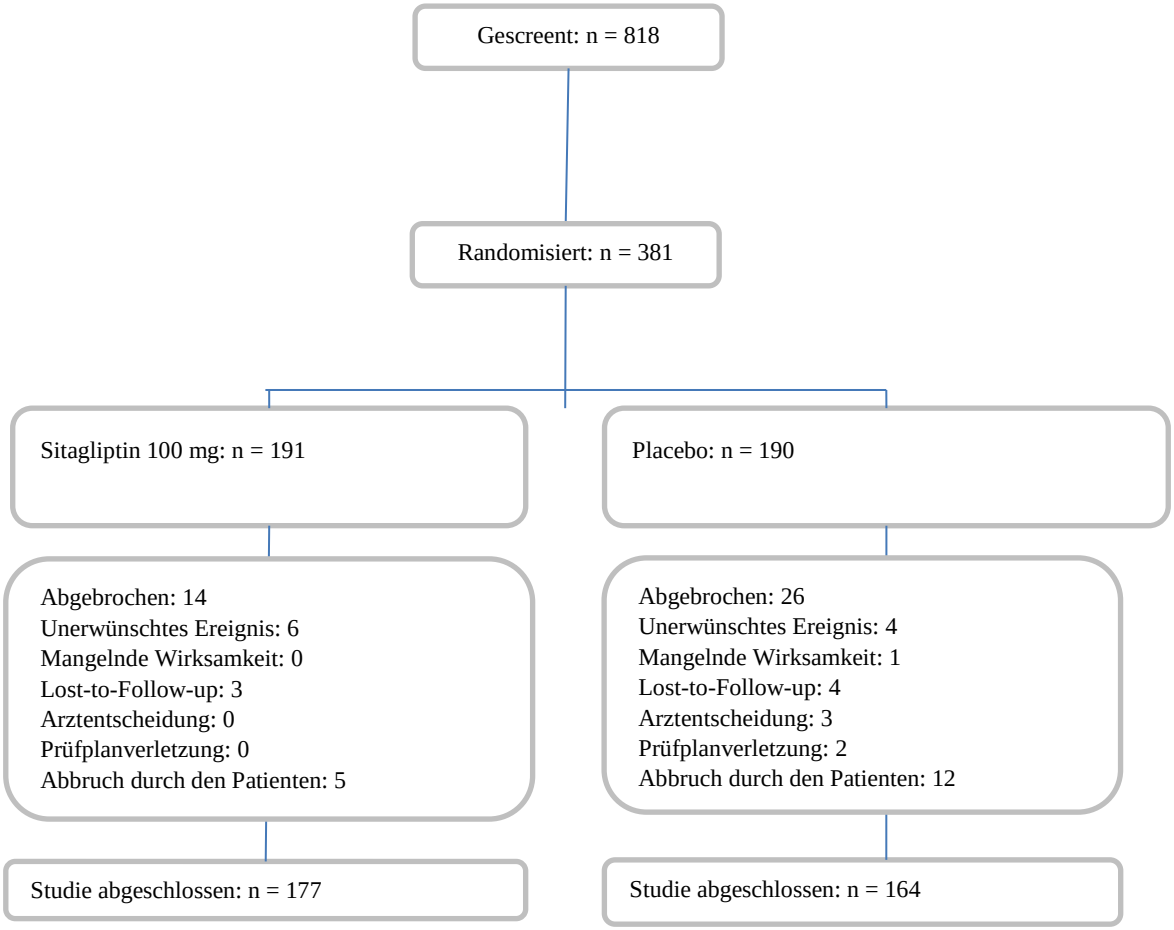


Abbildung 4-48: Flow-Chart zur Studie P130

Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P211

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Zielsetzungen</u>** **Primär:** (1) Beurteilung der Wirksamkeit von Sitagliptin in Kombination mit Atorvastatin verglichen mit Atorvastatin allein auf Hämoglobin A1C (A1C) nach 16 Behandlungswochen. Hypothese: Nach 16 Wochen Behandlung reduziert Sitagliptin in Kombination mit Atorvastatin A1C gegenüber den Baseline-Werten mehr als Atorvastatin allein. (2) Beurteilung der Wirksamkeit von Atorvastatin in Kombination mit Sitagliptin im Vergleich zu Sitagliptin allein auf Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) nach 16 Wochen Behandlung. **Hypothese:** Nach 16 Wochen Behandlung senkt Atorvastatin in Kombination mit Sitagliptin LDL-C gegenüber den Baseline-Werten mehr als Sitagliptin allein. (3) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Sitagliptin und Atorvastatin. **Sekundär**: Nach 16 Wochen: (1) Beurteilung der Wirksamkeit von Sitagliptin in Kombination mit Atorvastatin verglichen mit Sitagliptin allein auf A1C. **Hypothese:** Die mittlere Veränderung des A1C gegenüber den Baseline-Werten ist bei Patienten, die mit Sitagliptin in Kombination mit Atorvastatin behandelt werden, im Vergleich zu Sitagliptin allein nach 16 Wochen Behandlung nicht unterlegen. (2) Beurteilung der Wirksamkeit von Atorvastatin in Kombination mit Sitagliptin im Vergleich zu Sitagliptin allein auf LDL-C. (3) Beurteilung der Wirksamkeit von Sitagliptin in Kombination mit Atorvastatin verglichen mit Atorvastatin allein auf Nüchternplasmaglukose (FPG). (4) Beurteilung der Wirksamkeit von Atorvastatin in Kombination mit Sitagliptin verglichen mit Sitagliptin allein auf Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (Apo B), nicht-High Density Lipoprotein-Cholesterin (non-HDL-C), Triglyceride (TG), Very Low Density Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C) und High Density Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C). (5) Beurteilung der Wirksamkeit von Sitagliptin in Kombination mit Atorvastatin verglichen mit Atorvastatin allein auf A1C bei Patienten mit Baseline-A1C-Werten > oder ≤ Median. Nach 54 Wochen: (6) Beurteilung der Wirksamkeit von Sitagliptin in Kombination mit Atorvastatin auf A1C und FPG.

		(7) Beurteilung der Wirksamkeit von Atorvastatin in Kombination mit Sitagliptin auf LDL–C, TC, Apo B, non-HDL–C, TG, VLDL–C und HDL–C.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Die geplante Studiendauer war 57 Wochen, dazu gehörte eine 1-wöchige Screeningphase (Visite 1 bis 2), eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase (Visite 2 bis 3) und eine 54-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (Visite 3 bis 8). Die doppelblinde Behandlungsphase umfasste eine 16-wöchige placebokontrollierte Phase (Phase A) und eine 38-wöchige aktiv kontrollierte Phase (Phase B).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Die Patienten mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können:** Visite 1/Screening-Visite: Männlicher oder weiblicher Patient mit T2DM, war ≥ 18 und ≤ 79 Jahre alt und erfüllte die folgenden metabolischen Eingangskriterien: (1) Der Patient nahm aktuell eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag für mindestens 8 Wochen ein und hatte einen A1C ≥ 7 % und ≤ 10 % bei Visite 1/Screening-Visite. (2) Der Patient nahm mindestens 6 Wochen lang keine Statintherapie oder andere Lipidsenker und hatte ein LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,81 mmol/l) und ≤ 130 mg/dl (3,37 mmol/l) bei Visite 1/Screening-Visite. Bei Visite 3/Tag 1/Randomisierung hatte der Patient eine Compliance von ≥ 85 % sowohl mit Sitagliptin-Placebo als auch mit Atorvastatin-Placebo während der einfach verblindeten Run-in-Phase (bestimmt durch die Tablettenzählung am Prüfzentrum). **Patienten müssen ausgeschlossen werden, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen.** Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien bei Visite 1/Screening-Visite 1. Der Patienten hat eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mittels C-Peptid ≤ 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei

		Visite 1/Screening-Visite gemessen werden. Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen 2. Der Patient hat jemals einen DPP-4-Hemmer (wie Sitagliptin, Vildagliptin, Alogliptin oder Saxagliptin) oder ein GLP-1-Mimetikum (wie Exenatide oder Liraglutid) eingenommen, oder der Patient hat eine Insulintherapie innerhalb von 12 Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung benötigt. Hinweis: Patienten, die eine kurzzeitige Insulinbehandlung (z. B. einige Tage während eines Krankenhausaufenthaltes) erhalten haben und keine Insulinbehandlung mehr benötigen, können teilnehmen. 3. Der Patient erhielt innerhalb der vorherigen 12 Wochen einem PPARγ-Agonisten (TZD). 4. Der Patient wurde innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1/Screening-Visite mit einem Statin oder anderen Lipidsenkern behandelt, einschließlich frei verkäuflichen (nicht verschreibungspflichtigen) Nahrungsergänzungsmitteln aus Fischölen, die > 100 mg/Tag EPA + DHA, Rothefe-Reisextrakt, Cholestin, Gallensäure-Sequestriermittel, Fibrate, Niacin (> 100 mg/Tag) oder andere lipidmodifizierende Mittel enthalten, die oben nicht aufgeführt sind. Hinweis (1): Die Patienten dürfen keine vorherigen Lipidmodifikatoren erhalten haben, die nur zum Zweck der potenziellen Eignung für diese Studie abgesetzt wurden. Hinweis (2): Patienten, die derzeit Psyllium, andere Abführmittel auf Ballaststoffbasis, Phytosterinmargarinen und/oder andere nicht verschreibungspflichtige Therapien verwenden, die nicht oben aufgeführt sind und von denen bekannt ist, dass sie die Serumlipidspiegel beeinflussen, müssen seit mindestens 4 Wochen vor Visite 1/Screening-Visite ein stabiles Dosisregime erhalten und für die Dauer der Studie bei einem konstanten Regime bleiben. 5. Der Patient nimmt derzeit an einer anderen Studie mit einem Prüfpräparat oder Prüfgerät innerhalb der letzten 12 Wochen nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung teil oder hat daran teilgenommen und erklärt sich nicht damit einverstanden, während der Teilnahme an dieser Studie von der Teilnahme an einer anderen Studie abzusehen. 6. Der Patient nimmt derzeit ein für die Studie ausgeschlossenes Arzneimittel ein oder beabsichtigt, dies im Laufe der Studie einzunehmen. Dies beinhaltet u. a. jeden potenten Inhibitor von CYP3A4 (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Proteasehemmer oder Nefazodon) oder Medikationen, die das Risiko einer Myopathie erhöhen könnten (z. B. Cyclosporin). 7. Der Patient beabsichtigt, während der Studie > 1,2 L Grapefruitsaft pro Tag zu konsumieren. 8. Der Patient erhielt oder benötigte wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale oder topische Kortikosteroide sind erlaubt.

		9. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Überempfindlichkeit oder jeglicher Kontraindikation für Sitagliptin, Atorvastatin, Metformin oder Glimepirid basierend auf der Packungsbeilage des Landes des Prüfzentrums. 10. Der Patient befindet sich in einem Gewichtsabnahmeprogramm und nicht in der Erhaltungsphase oder hat innerhalb der vergangenen 8 Wochen eine Gewichtsabnahme-Medikation (z. B. Orlistat oder Sibutramin) begonnen. 11. Der Patient hat sich innerhalb der vergangenen 4 Wochen einem chirurgischen Eingriff unterzogen. Hinweis: Ein Patient, der sich innerhalb der 4 Wochen zuvor einer kleineren Operation unterzogen hat und vollständig erholt ist, oder ein Patient, der eine kleinere Operation geplant hat, kann teilnehmen. Kleinere Operation ist definiert als ein chirurgischer Eingriff unter Lokalanästhesie. **Begleitkrankheit von Organen und Systemen** 12. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Myopathie oder Rhabdomyolyse mit einem Statin. 13. Der Patient hat eine kardiovaskuläre Erkrankung, die durch eine Vorgeschichte einer der folgenden Erkrankungen angezeigt ist: akutes Koronarsyndrom (z. B. Myokardinfarkt oder instabile Angina), stabile Angina, Koronararterienverfahren (Angioplastie oder Bypasschirurgie), Nachweis einer klinisch signifikanten Myokardischämie, periphere arterielle Erkrankung, Bauchaortenaneurysma und Karotis-Erkrankung (transitorische ischämische Attacken oder Schlaganfall mit Ursprung in den Karotiden oder > 50 % Obstruktion einer Karotide). 14. Der Patient hat die Diagnose einer kongestiven Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV. 15. Der Patient hat eine unzureichend kontrollierte Hypertonie (d. h. systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 95 mmHg). Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Der Patient kann die Blutdruckmedikation anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn der Blutdruck nicht mehr die Ausschlusskriterien erfüllt. 16. Der Patient hat eine Vorgeschichte von aktiver Lebererkrankung (außer einer Fettleber), einschließlich primärer biliärer Zirrhose, chronisch aktiver Hepatitis B oder C oder der Patient berichtet von einer symptomatischen Gallenblasenerkrankung 17. Der Patient hat eine chronisch progressive neuromuskuläre Erkrankung (z. B. multiple Sklerose oder Polymyositis). 18. Der Patient ist HIV-positiv (gemäß Krankengeschichte). 19. Der Patient weist eine klinisch bedeutsame hämatologische Störung (wie aplastische Anämie, Thrombozytopenie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome) auf. 20. Der Patient hat eine unkontrollierte endokrine oder metabolische Erkrankung, von der bekannt ist, dass sie die Blutzuckerkontrolle oder

Serumlipide/Lipoproteine beeinflusst (d. h. sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie), wie z. B. Cushing-Syndrom.

21. Der Patient hat eine unbehandelte Hyperthyreose oder wird derzeit wegen einer Hyperthyreose behandelt.

22. Eine Vorgeschichte mit invasivem Malignom ≤ 5 Jahre vor Unterzeichnung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung mit Ausnahme eines angemessen behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines Zervixkarzinoms in situ aufweist. Patienten mit einer Krankengeschichte von Malignom > 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung dürfen keinen Nachweis einer residuellen oder rezidivierenden Erkrankung haben. Patienten mit einer Diagnose oder Vorgeschichte von Melanom, Leukämie, Lymphom und myeloproliferativen Erkrankungen jeglicher Dauer sind ausgeschlossen.

Ausschluss basierend auf Laborabnormitäten

23. Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-251.

Tabelle 4-251 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Table 2-1

Laboratory Exclusion Criteria

Parameter[1]	Study Limit for Exclusion
Creatinine[2]	≥1.4 mg/dL in males (124 µmol/L) ≥1.3 mg/dL in females (115 µmol/L)
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (MDRD formula)[2]	<60 ml/min/1.73 m^2
Alanine aminotransferase (ALT)	>2 times ULN
Aspartate aminotransferase (AST)	>2 times ULN
Triglycerides (TG)	>600 mg/dL (4.52 mmol/L)
CPK	>2 times ULN
TSH	Outside central laboratory normal range
Hemoglobin	<11 g/dL in males (110 g/L) <10 g/dL in females (100 g/L)

[1] If screening labs are repeated, the most recent laboratory draw/result will be used for inclusion.
[2] Either elevated serum creatinine or reduced estimated GFR (using MDRD) results in meeting the exclusion criteria.

Andere Kriterien:

24. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest.

25. Die Patientin ist schwanger oder stillt oder beabsichtigt, innerhalb der geplanten Dauer der Studie und der Nachbeobachtungsphase schwanger zu werden oder Eizellen zu spenden.

26. Der Patient nimmt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung legale oder illegale Drogen oder hat eine aktuelle Vorgeschichte (innerhalb des letzten Jahres) von Drogenmissbrauch oder vermehrtem Alkoholkonsum.

Hinweis: Vermehrter Alkoholkonsum beinhaltet eine Alkoholaufnahme,

		die definiert ist als > 2 alkoholische Getränke pro Tag oder > 14 alkoholische Getränke pro Woche oder Komatrinken. Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 150 ml Wein oder 350 ml Bier oder 45 ml 80-prozentiger Alkohol. 27. Der Patient hat in seiner Vorgeschichte oder aktuell einen Hinweis auf eine Erkrankung, eine Therapie oder eine Laborauffälligkeit oder andere Umstände, die die Ergebnisse der Studie verzerren könnten, die störend auf die Teilnahme des Studienteilnehmers während der vollen Studiendauer wirken könnten oder die nicht im besten Interesse des Studienteilnehmers für eine Teilnahme liegen. **Bei Visite 2/Woche -2** 28. Der Patient hat eine klinisch signifikante EKG-Anomalie, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt oder auf eine der unter Ausschlusskriterium Nr. 12 genannten Koronararterienerkrankungen hindeutet. 29. Der Patient hat eine klinisch signifikante Laborauffälligkeit, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. **Bei Visite 3/Tag 1/Randomisierung** 30. Der Patient hat eine Fingerstich-Nüchternglukose (FFSG) < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 270 mg/dl (15,0 mmol/l). Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 7 Tagen eine einmalige wiederholte FFSG-Messung durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte und/oder den Wert bei Visite 2/Woche -2 widerspiegelt. Die aktuelle Visite sollte in einer ungeplanten Visite geändert werden, und der Patient sollte für Visite 3/Tag 1 neu einbestellt werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 3/Tag 1 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden. 31. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborauffälligkeit entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während des Run-in, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt. 32. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. Hinweis: Urin-Schwangerschaftstest ist erforderlich, bevor die Patientin randomisiert wird.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 128 Prüfzentren in Bulgarien, Kanada, Deutschland, Ungarn, der Republik Korea, Mexiko, Rumänien, Südafrika und den Vereinigten Staaten (USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den	Patienten, die alle anderen Aufnahmekriterien erfüllten, wurden bei Visite 2/Woche -2 in eine 2-wöchige, einfach verblindete Placebo-Run-

	geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	in-Phase aufgenommen. Bei Visite 3/Tag 1 traten Patienten, die alle Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten, in Phase A der doppelblinden Behandlungsphase ein. Während Phase A und Phase B blieben die Patienten bei ihrer Metformindosis vor dem Screening. Die Patienten wurden im ausgeglichenen Verhältnis in die 3 folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: (1) Sitagliptin 100 mg + Atorvastatin 80 mg, (2) Sitagliptin 100 mg + zu Atorvastatin passendes Placebo, (3) zu Sitagliptin passendes Placebo + Atorvastatin 80 mg. Patienten, die während Phase A keine spezifischen Glykämieziele erreichten, erhielten eine Notfalltherapie, die mit offenem Glimepirid eingeleitet wurde. Darüber hinaus wurden Patienten mit zu Atorvastatin passendem Placebo, die während Phase A keine spezifischen Ziele für LDL-C erreichten, verblindet auf Atorvastatin 80 mg umgestellt. Bei Visite 5/Woche 16 traten die Patienten in Phase B der doppelblinden Behandlungsphase ein. Patienten, die in Phase A zu Sitagliptin passendes Placebo erhielten und keine glykämische Notfalltherapie einleiteten, wurden verblindet auf eine tägliche Behandlung mit Glimepirid umgestellt, welches auf eine maximale Dosis von 6 mg pro Tag aufdosiert werden konnte. Patienten, die Sitagliptin 100 mg in Phase A erhielten, setzten diese Therapie fort, und die Behandlung mit zu Glimepirid passendem Placebo wurde zu Beginn von Phase B begonnen. Patienten, die zu Atorvastatin passendes Placebo in Phase A erhielten, wurden verblindet auf die Behandlung mit Atorvastatin 80 mg umgestellt. Patienten, die Atorvastatin 80 mg in Phase A erhielten, setzten diese Therapie fort. Patienten, die die spezifischen Ziele für LDL-C während Phase B nicht erreichten, wurden aus der Studie genommen. Patienten, die in Phase A eine Notfalltherapie mit offenem Glimepirid erhalten hatten, setzten diese Medikation zusammen mit ihrem offenen Metformin und doppelblinden Sitagliptin und Atorvastatin oder passenden Placebos fort. Diese Patienten leiteten in Phase B kein verblindetes Glimepirid oder zu Glimepirid passendes Placebo ein.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	**Wirksamkeitsendpunkte:** Veränderung gegenüber den Baseline-Werten in A1C in Woche 16 und prozentuale Veränderung des LDL-C gegenüber den Baseline-Werten in Woche 16 waren die primären Wirksamkeitsendpunkte. Die Veränderung der FPG gegenüber den Baseline-Werten in Woche 16 und die prozentuale Veränderung von TC, Apo B, Nicht-HDL-C, TG, VLDL-C und HDL-C gegenüber den Baseline-Werten in Woche 16 waren die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Der Baseline-Wert

	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	wurde als Messung bei Visite 3/Woche 0/Tag 1 definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, sollte die letzte Messung (Visite 2/Woche -2 oder Visite 1/Woche -3) als Baseline-Wert verwendet werden. Wenn weder von Visite 2 noch von Visite 1 Messungen verfügbar waren, war der Baseline-Wert als nicht vorhanden anzusehen. **Sicherheitsendpunkte:** Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung aller Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Erfahrungen, Laborsicherheitsparameter, EKG, Körpergewicht und Vitalzeichen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	In Abschnitt 2.3 Ausschlusskriterien 23: Tabelle 2-1 Triglyceride (TG) Umrechnungswert wird von mg/dl nach mmol/l korrigiert. Der mmol/l-Wert muss als 6,78 mmol/l gelesen werden. In Abschnitt 2.3 Ausschlusskriterien 28: Das referenzierte Ausschlusskriterium wird von Ausschlusskriterium Nr. 12 zu Nr. 13 korrigiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Statistische Power und Stichprobengröße:** Es war geplant, ungefähr 750 Patienten (im Verhältnis 1 : 1 : 1) in die 3 Behandlungsgruppen aufzunehmen. Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass eine angemessene Exposition für die Beurteilung der Sicherheit über 54 Wochen und der Wirksamkeit über 16 Wochen gewährleistet war. Für die primären Hypothesen hätte dies zu einer statistischen Power von über 99 % (2-seitig, $\alpha = 0,05$) geführt, um einen klinisch bedeutsamen Unterschied (0,5 % in der mittleren Veränderung des A1C gegenüber den Baseline-Werten, 40 % in der mittleren prozentualen Veränderung des LDL-C gegenüber den Baseline-Werten) zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 16 festzustellen. Für die sekundäre Hypothese der Nichtunterlegenheit für A1C in Woche 16, unter der Annahme, dass der wahre Unterschied 0 % für den Vergleich war, hätte die Studie eine statistische Power von ungefähr 90 % für den Nichtunterlegenheitstest für A1C (Grenze = 0,3 %) erreicht. Die Halbbreite des 95 %-KI für die A1C-Differenz zwischen den Gruppen hätte ungefähr 0,18 % betragen. Die Halbbreite des 95 %-KI für die LDL-C-Differenz zwischen den Gruppen hätte ungefähr 4,5 % betragen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	**Randomisierung/Zuordnung** Die Randomisierung der Zuordnungsnummer wird mit einem computergenerierten Zuordnungsplan durchgeführt. Die Patienten werden mit dem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) bei Visite 3/Tag 1 randomisiert. Das IVRS weist jedem Patienten eine einzige Zuordnungsnummer zu. Diese Zuordnungsnummer wird verwendet, um die Patienten für alle Verfahren, die während der doppelblinden Behandlungsphase (Visite 3/Tag 1 bis Visite 8/Woche 54) durchgeführt werden, zu identifizieren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung der Zuordnungsnummer wird mit einem computergenerierten Zuordnungsplan durchgeführt. Die Patienten werden mit dem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) bei Visite 3/Tag 1 randomisiert. Das IVRS weist jedem Patienten eine einzige Zuordnungsnummer zu.
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 Randomisierung der Zuordnungsnummer wird mit einem computergenerierten Zuordnungsplan durchgeführt. Die Patienten werden mit dem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) bei Visite 3/Tag 1 randomisiert. Das IVRS weist jedem Patienten eine einzige Zuordnungsnummer zu.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung der Zuordnungsnummer wird mit einem computergenerierten Zuordnungsplan durchgeführt. Die Patienten werden mit dem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS) bei Visite 3/Tag 1 randomisiert. Das IVRS weist jedem Patienten eine einzige Zuordnungsnummer zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder	a) Ja b) Ja c) Ja Die Verblindung wurde durch die zufällige, maskierte Zuteilung von AN zu den Patienten erreicht und durch die Sicherstellung, dass die in den 3 Behandlungsgruppen verabreichten Arzneimittelenvorräte identisch

	c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	aussahen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sitagliptin wurde als Tabletten zu 100 mg oder als genau passende Placebotabletten verabreicht. Atorvastatin wurde als Tabletten zu 80 mg oder als genau passende Placebotabletten verabreicht. Sitagliptin und Atorvastatin wurden einmal täglich (QD) verabreicht. Die Patienten setzten die Metformindosis vor dem Screening (≥ 1500 mg täglich) fort, die vor Visite 3/Tag 1 angewendet wurde. Die offene Glimepirid-Notfalltherapie, die während der doppelblinden Glimepirid-Prüfintervention in Phase A und Phase B eingeleitet wurde, geliefert als Tabletten zu 1 mg und 2 mg oder genau passende Placebotabletten, wurde einmal täglich mit dem Frühstück oder der ersten Hauptmahlzeit des Tages verabreicht. Während der einfach verblindeten Placebo-Run-in-Phase (Visite 2 bis 3): Die Patienten setzten ihre stabile Metformindosis von vor dem Screening (Tagesdosis ≥ 1500 mg für mindestens 8 Wochen) fort und erhielten einmal täglich zu Sitagliptin und Atorvastatin passende Placebos. Während Phase A (Visite 3/Tag 1 bis Visite 5/Woche 16): Die Patienten setzten ihre stabile Metformindosis von vor dem Screening fort und erhielten eine von drei möglichen Behandlungen: - Sitagliptin 100 mg QD + Atorvastatin 80 mg QD, oder - Sitagliptin 100 mg QD + zu Atorvastatin passendes Placebo, oder - zu Sitagliptin passendes Placebo + Atorvastatin 80 mg QD Randomisierte Patienten, die während Phase A der doppelblinden Behandlungsphase keine spezifischen glykämischen Ziele erreichten, leiteten eine Notfalltherapie mit offenem Glimepirid 1 mg/Tag oder 2 mg/Tag ein, was auf 6 mg/Tag aufdosiert werden konnte. Randomisierte Patienten, die zu Atorvastatin passendes Placebo erhielten und die während Phase A der doppelblinden Behandlungsphase keine spezifischen Ziele für LDL-C erreichten, wurden verblindet auf Atorvastatin 80 mg QD umgestellt. Während Phase B (Visite 5/Woche 16 bis Visite 8/Woche 54): Die Patienten setzten ihre stabile Metformindosis von vor dem Screening fort. Die Patienten erhielten 1 von 2 möglichen Kombinationen der Behandlung: - Sitagliptin 100 mg QD, Atorvastatin 80 mg QD und zu Glimepirid passendes Placebo; oder - zu Sitagliptin passendes Placebo, Atorvastatin 80 mg QD und Glimepirid bis zu 6 mg täglich Die tägliche Glimepirid-Einnahme während Phase B betrug 0–1 Tabletten für Glimepirid 1 mg oder zu Glimepirid passendes Placebo und 0–3 Tabletten für Glimepirid 2 mg oder zu Glimepirid passendes Placebo. Bei Visite 3/Tag 1 wurde die erste Dosis an doppelblinder

		Prüfintervention in der Klinik nach Abschluss aller Verfahren und nach Entnahme aller Blutproben eingenommen. Bei Visite 5/Woche 16 wurde die doppelblinde Prüfintervention aus der neuen Arzneimittelflasche (Phase B-Behandlung) nach Abschluss aller Verfahren und nach Entnahme aller Blutproben eingenommen. Bei Visite 8/Woche 54 wurde die letzte Dosis der Prüfintervention am Tag vor der letzten Studienvisite eingenommen. Am Tag von Visite 8/Woche 54 wurde keine Prüfintervention eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalyse:** Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Nur 166 der geplanten 750 Patienten wurden randomisiert. Angesichts der reduzierten Patientenzahl und der fehlenden Expositionszeit war der Umfang der für diese Studie durchgeführten Wirksamkeitsanalysen begrenzt und die formalen statistischen Analysen der Hypothesen im Prüfplan wurden nicht durchgeführt. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden unter Verwendung von deskriptiven Statistiken zusammengefasst. **Sicherheitsanalyse:** Diese sollte einem Stufenansatz folgen. Angesichts des vorzeitigen Abbruchs der Studie und der reduzierten Anzahl von randomisierten Patienten wurde der Stufenansatz nicht durchgeführt, und es wurden nur zusammenfassende Tabellen für unerwünschte Ereignisse erstellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention	Sitagliptin 100 mg + Atorvastatin 80 mg: a) 55 b) 55 c) Phase A: 14 Phase A + B: 9 Sitagliptin 100 mg: + zu Atorvastatin passendes Placebo: a) 55 b) 55 c) Phase A: 15 Phase A + B: 10

	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Atorvastatin 80 mg + zu Sitagliptin passendes Placebo: a) 56 b) 56 c) Phase A: 17 Phase A + B: 8
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin 100 mg + Atorvastatin 80 mg:** Abgebrochen während Phase A: n = 44 1. Unerwünschtes Ereignis: 2 2. Lost-to-Follow-up: 2 3. Arztentscheidung: 1 4. Studie beendet durch den Sponsor: 39 Abgebrochen während Phase B: n = 11 Studie beendet durch den Sponsor: n = 11 **Sitagliptin 100 mg: + zu Atorvastatin passendes Placebo:** Abgebrochen während Phase A: n = 43 1. Unerwünschtes Ereignis: 1 2. Lost-to-Follow-up: 4 3. Arztentscheidung: 1 4. Studie beendet durch den Sponsor: 37 Abgebrochen während Phase B: n = 12 Studie beendet durch den Sponsor: n = 12 **Atorvastatin 80 mg + zu Sitagliptin passendes Placebo:** Abgebrochen während Phase A: n = 45 1. Unerwünschtes Ereignis: 2 2. Lost-to-Follow-up: 3 3. Arztentscheidung: 0 4. Studie beendet durch den Sponsor: 40 Abgebrochen während Phase B: n = 11 1. Studie beendet durch den Sponsor: n = 10 2. Lost-to-Follow-up: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPE): 27. Oktober 2011 Datum des vorzeitigen Studienendes: 03. Oktober 2012

14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vom Sponsor vorzeitig beendet, da der Schwerpunkt der klinischen Entwicklung von MK-0431E geändert wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

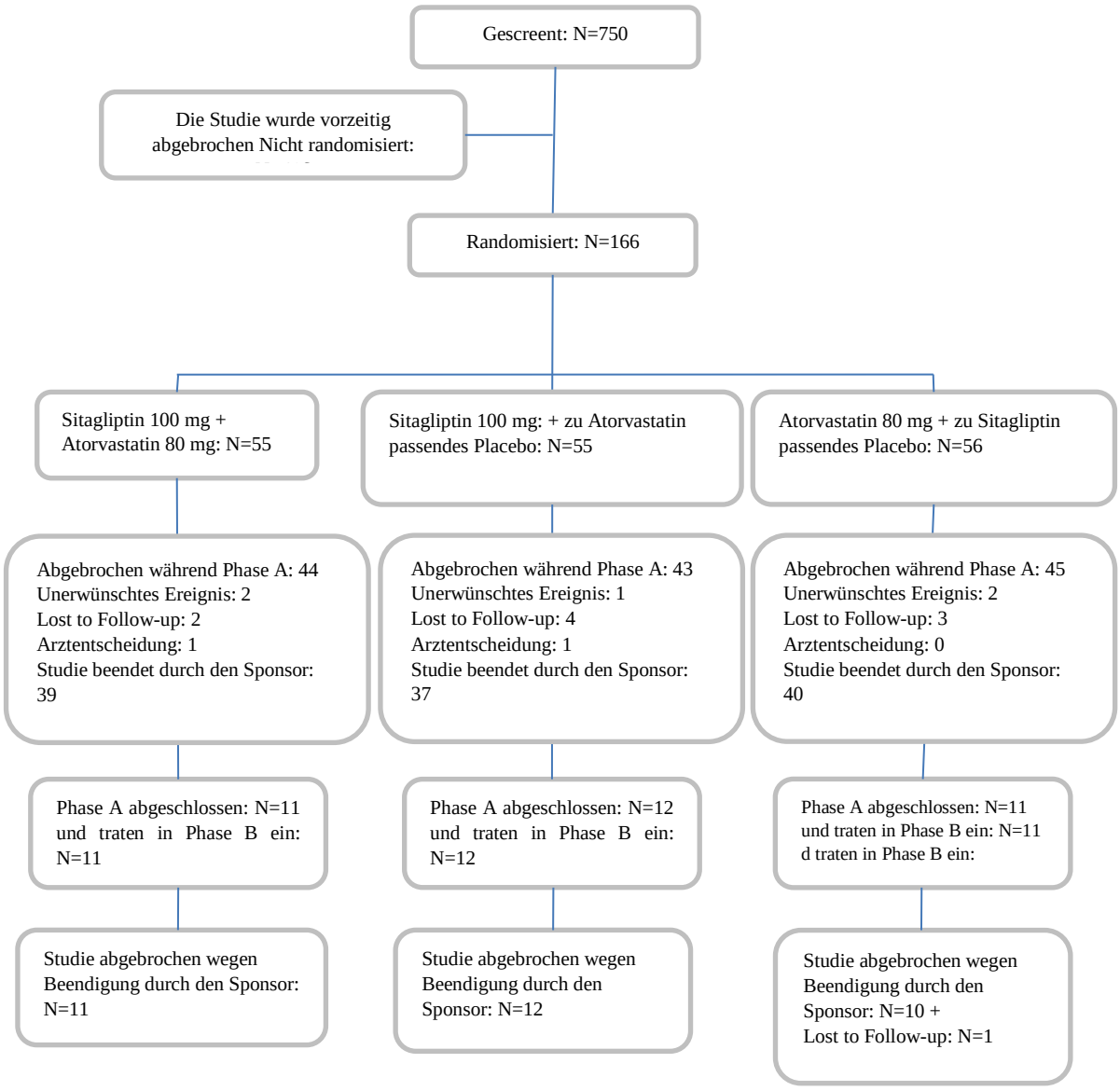


Abbildung 4-49: Flow-Chart zur Studie P211

Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P229

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Zielsetzungen:</u>** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle mit einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff und Metformin: **Primär:** (1) Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf Hämoglobin A1c (A1C) nach 24 Wochen. (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo. **Sekundär:** <u>Nach 24 Wochen:</u> (1) Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) (nach einer Standardmahlzeit) verglichen mit der Zugabe von Placebo. (2) Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) verglichen mit der Zugabe von Placebo. (3) Beurteilung des Anteils der Patienten, die eine Notfalltherapie unter zusätzlicher Behandlung mit Sitagliptin benötigen, verglichen mit der Zugabe von Placebo. <u>Nach 54 Wochen:</u> (4) Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf A1C. (5) Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf 2-Stunden-PMG. (6) Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf FPG. **<u>Hypothesen:</u>** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle mit einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff und Metformin: **Primär**: <u>Nach 24 Wochen:</u> (1) Die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion des A1C verglichen mit der Zugabe von Placebo. **Sekundär:** <u>Nach 24 Wochen:</u> (1) Die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion der 2-Stunden PMG verglichen mit der Zugabe von Placebo. (2) Die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin bewirkt eine größere

		Reduktion der FPG verglichen mit der Zugabe von Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Phase-III-Studie von Sitagliptin 100 mg einmal täglich (QD) vs. Placebo (im Verhältnis 1 : 1).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** <u>Bei Visite 1/Screening-Visite</u> 1. Der Patient hat T2DM und muss am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 78 Jahre alt sein. 3. Der Patient nimmt derzeit eine stabile Dosis seit ≥ 10 Wochen vor Visite 1/Screening-Visite von Glimepirid (≥ 2 mg QD) oder Gliclazid (≥ 50 % der maximal zugelassenen Dosis) und Metformin (≥ 1500 mg/Tag) ein. 4. Der Patient hat bei Visite 1/Screening-Visite einen A1C ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % laut Fingerstich am Prüfzentrum. <u>Bei Visite 2/Woche -3</u> 6. Der Patient hat einen A1C-Wert im Zentrallabor von ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %. Bei Visite 4/Randomisierung 7. Der Patient zeigt während der einfach verblindeten Run-in-Phase eine Compliance von ≥ 85 % für Placebo (gemessen anhand der am Prüfzentrum durchgeführten Tablettenzählung). **Ausschlusskriterien** Patienten, die ein Ausschlusskriterium erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Die wichtigsten Einschlusskriterien wurden dem Prüfplan entnommen und sind unten aufgeführt. <u>Bei Visite 1/Screening</u> 1. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat. <u>Bei Visite 2/Woche -3</u> 2. Der Patient wurde zuvor zu einem beliebigen Zeitpunkt mit einem DPP-4-Hemmer (wie Sitagliptin, Vildagliptin, Alogliptin oder Saxagliptin) oder einem GLP-1-Mimetikum (wie Exenatid oder Liraglutid) behandelt, oder der Patient hat eine Insulintherapie

innerhalb von 12 Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung benötigt.

Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen

4. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Überempfindlichkeit oder jeglicher Kontraindikation für Sitagliptin, Pioglitazon, Glimepirid/Gliciliazid oder Metformin basierend auf den Packungsbeilagen des Landes des Prüfzentrums. Patienten, die für die Teilnahme an dieser Studie in Betracht gezogen wurden, sollten keine starken CYP2C8-Inhibitoren oder -Induktoren nehmen.
7. Der Patient erhielt oder benötigte wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden.

Hinweis: Inhalative, nasale oder topische Kortikosteroide sind erlaubt.

Begleitkrankheit von Organen und Systemen

10. Der Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse I–IV; der Patient hat neue oder sich verschlechternde Zeichen oder Symptome einer koronaren Herzkrankheit oder einer kongestiven Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Monate oder er litt innerhalb der letzten 3 Monate an einer der folgenden Erkrankungen:
    a. Akutes Koronarsyndrom (z. B. MI oder instabile Angina)
    b. Koronararterienintervention (ACB oder PTCA).
    c. Schlaganfall oder vorübergehende ischämische neurologische Störung.

Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten

14. Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-253 unten.

Tabelle 4-253 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Laboratory Exclusion Criteria

Parameter[1]	Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
Creatinine[2]	Male Female	≥1.4 (mg/dL) (≥124 µmol/L) ≥1.3 (mg/dL) (≥115 µmol/L)
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (MDRD formula)[2]		<60 mL/min/1.73 m^2
Alanine aminotransferase (ALT)		>2 times ULN
Aspartate aminotransferase (AST)		>2 times ULN
Thyroid-stimulating hormone (TSH)		Outside central laboratory normal range
Hemoglobin	Male Female	<11 g/dL <10 g/dL
Triglycerides		>600 mg/dL (6.78 mmol/L)

[1] If screening laboratories are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.
[2] Either elevated serum creatinine *or* reduced estimated GFR (using MDRD) results in meeting the exclusion criteria.

Bei Visite 3/Woche -2

19. Der Patient hat eine klinisch signifikante Labor- oder EKG-Anomalie, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt.

Bei Visite 4/Randomisierung

21. Der Patient hat eine Fingerstich-Nüchternglukose (FFSG) < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 270 mg/dl (15,0 mmol/l).
22. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden, eine Statusänderung

		eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine EKG-Laborwertanomalie entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während des Run-in, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	48 Prüfzentren in 9 Ländern: 18 Prüfzentren in 2 Ländern in Europa und 30 Prüfzentren in 7 Ländern in der Asien-Pazifik Region.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelblinde Prüfintervention** Über 54 Wochen (Phase A und B) wurde Sitagliptin 100 mg oder passendes Placebo in verblindeter Form als orale Tabletten und einmal täglich verabreicht. In Phase B (Woche 24 bis 54) wurden an Patienten, die in Phase A keine Notfalltherapie eingeleitet hatten, Pioglitazon 15 mg und passende Placebos in verblindeter Form als orale Tabletten oder Kapseln ausgegeben und als 2 Tabletten einmal täglich verabreicht (Tagesgesamtdosis 30 mg QD). **Offenes Glimepirid/Gliclazid + Metformin-Regime** Die Patienten mussten seit mindestens 10 Wochen vor Visite 1 stabile Dosen von entweder Glimepirid (≥ 2 mg QD) oder Gliclazid (≥ 160 mg/Tag einer Formulierung mit nicht modifizierter Freisetzung oder ≤ 60 mg QD einer Formulierung mit modifizierter Freisetzung) und Metformin (≥ 1500 mg /Tag) erhalten. Die Glimepirid-/Gliclazid- und Metformindosen sollten während der gesamten Studie stabil bleiben, es sei denn, eine Abdosierung von Glimepirid/Gliclazid war erforderlich, um eine Hypoglykämie zu vermeiden. Offenes Glimepirid/Gliclazid und Metformin sollte so verabreicht worden sein, wie in der Fachinformation/Packungsbeilage für das Land, in dem sich das Prüfzentrum befand, empfohlen. **Offene Pioglitazon-Notfalltherapie** Patienten, die spezifische Glykämieziele während Phase A (Woche 0 bis 24) nicht erreichten, mussten eine Notfalltherapie mit offenem Pioglitazon 15 oder 30 mg QD erhalten, das bis 45 mg QD aufdosiert werden konnte, wie es durch den Prüfarzt als angemessen angesehen wurde und gemäß der länderspezifischen Packungsbeilage für Pioglitazon.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	Die primären Ziele der Studie waren wie folgt: 1. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C nach 24 Wochen. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo. Die erste primäre Zielsetzung wurde durch statistische Tests der ersten primären Hypothese überprüft, die besagt, dass eine zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo zu

	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	einer stärkeren Verringerung von A1C führt. Das zweite primäre Ziel wurde durch die Untersuchung und deskriptive Begutachtung einer großen Zahl Sicherheitsparameter, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborwerte, Vitalzeichen und Körpergewicht beurteilt. Die sekundären Ziele waren wie folgt: Nach 24 Wochen: 1. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PMG) (nach einer Standardmahlzeit) verglichen mit der Zugabe von Placebo. 2. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) verglichen mit der Zugabe von Placebo. 3. Beurteilung des Anteils der Patienten, die eine Notfalltherapie unter zusätzlicher Behandlung mit Sitagliptin benötigen, verglichen mit der Zugabe von Placebo. Nach 54 Wochen: 4. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf A1C. 5. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf 2-Stunden-PMG. 6. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin auf FPG. Die erste sekundäre Zielsetzung wurde durch statistische Tests der ersten sekundären Hypothese überprüft, die besagt, dass die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo zu einer stärkeren Verringerung der 2-Stunden-PMG führt. Die zweite sekundäre Zielsetzung wurde durch statistische Tests der zweiten sekundären Hypothese überprüft, die besagt, dass die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo zu einer stärkeren Verringerung der FPG führt. Die dritte sekundäre Zielsetzung wurde durch Time-to-Rescue-Analyse via Plots der Kaplan-Meier-Schätzung der Verteilung der Time-to-Rescue für jeden Behandlungsarm und Log-Rank-Tests, die die Time-to-Rescue-Verteilung von Sitagliptin versus Placebo verglich, überprüft. Die vierte sekundäre Zielsetzung wurde durch LS-Mittel und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für die Veränderung des A1C gegenüber den Baseline-Werten via ANCOVA-Modell überprüft. Die fünfte sekundäre Zielsetzung wurde durch LS-Mittel und 95 %-KI für die Veränderung der 2-Stunden-PMG innerhalb der Gruppen gegenüber den Baseline-Werten via ANCOVA-Modell überprüft. Die sechste sekundäre Zielsetzung wurde durch LS-Mittel und 95 %-KI für die Veränderung der FPG innerhalb der Gruppen gegenüber den Baseline-Werten via ANCOVA-Modell überprüft. Für die vierte, fünfte und sechste sekundäre Zielsetzung wurde keine Untersuchung der Unterschiede zwischen den Gruppen durchgeführt.
6b	Änderungen der	In Abschnitt 3.5.5.2 des Prüfplans wurden adjudizierte kardiovaskuläre

	Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als Sicherheitsparameter der Stufe 2 oder 3 basierend auf der Anzahl der beobachteten Ereignisse hinzugefügt. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 erforderte, dass mindestens 4 Patienten in einer Behandlungsgruppe das Ereignis zeigten; ansonsten wurde das Ereignis als Stufe 3 klassifiziert. In Abschnitt 3.5.5.2 des Prüfplans basierte die Sicherheitsanalyse der Hypoglykämie auf jenen Episoden, die als unerwünschte Ereignisse mit symptomatischer Hypoglykämie berichtet wurden, anstelle von Episoden, die auf dem CAH-CRF aufgezeichnet wurden, wie ursprünglich im Prüfplan definiert. Eine Zusammenfassung von Patienten mit Episoden, die auf dem CAH-eCRF berichtet, aber vom Prüfarzt nicht als unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, wurde geliefert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In diese Studie werden ungefähr 424 Patienten im Verhältnis 1 : 1 zwischen der Sitagliptin- und Placebogruppe randomisiert. Es wird erwartet, dass etwa 106 Patienten in der Sitagliptin-Gruppe diese 54-wöchige Studie abschließen, um eine angemessene Exposition für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit zu gewährleisten. Die Rate der Patientenabbrüche basierte auf Sitagliptin P035 (Stratum 2). Bezüglich der Beurteilung der Wirksamkeit wird erwartet, dass 190 Patienten pro Gruppe für die Analyse der primären Hypothese zur Verfügung stehen (wodurch Patientenabbrüche ohne Erfassung einer Messung nach Randomisierung ermöglicht werden). Basierend auf einer Standardabweichung (SD) von 1,1 % liefert diese Stichprobengröße eine statistische Power von 90 % (80 %), um einen Unterschied von 0,37 % (0,32 %) in der mittleren Veränderung des A1C gegenüber den Baseline-Werten den Behandlungsgruppen nachzuweisen (2-seitiger Test, $\alpha = 0,05$).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden über das interaktive Sprachbeantwortungssystem (Interactive Voice Response System, IVRS) bei Visite 4/Tag 1 randomisiert und wurden basierend auf der vorherigen/aktuellen offenen Art der Sulfonylharnstoff-Behandlung dem geeigneten Stratum zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B.	Die Patienten wurden basierend auf der Art des Sulfonylharnstoffs, den

	Blockrandomisierung, Stratifizierung)	sie zum Zeitpunkt von Visite 1/Screening-Visite eingenommen hatten, bei der Randomisierung einem von zwei Strata zugeordnet. Patienten, die Glimepirid erhielten, wurden Stratum 1 zugeordnet. Patienten, die Gliclazid erhielten, wurden Stratum 2 zugeordnet.
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 basierend auf der Art des Sulfonylharnstoffs, den sie zum Zeitpunkt von Visite 1/Screening-Visite eingenommen hatten, bei der Randomisierung einem von zwei Strata zugeordnet. Patienten, die Glimepirid erhielten, wurden Stratum 1 zugeordnet. Patienten, die Gliclazid erhielten, wurden Stratum 2 zugeordnet. Die Patienten wurden über das interaktive Sprachbeantwortungssystem (IVRS) bei Visite 4/Tag 1 randomisiert und wurden basierend auf der vorherigen/aktuellen offenen Art der Sulfonylharnstoff-Behandlung dem geeigneten Stratum zugeordnet. Den Patienten wurde eine einzige Zuordnungsnummer zugewiesen, mit der die Patienten für alle Verfahren, die während der doppelblinden Behandlungsphase durchgeführt wurden, identifiziert wurden (Visite 4/Tag 1 bis Visite 10/Woche 54). Jedem Patienten wurde nur eine AN zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Abteilung für klinische Biostatistik erstellte den randomisierten Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung. Die Patienten wurden über das interaktive Sprachbeantwortungssystem (IVRS) bei Visite 4/Tag 1 randomisiert und wurden basierend auf der vorherigen/aktuellen offenen Art der Sulfonylharnstoff-Behandlung dem geeigneten Stratum zugeordnet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Verblindung wurde durch die zufällige, maskierte Zuteilung von AN zu den Patienten erreicht und durch die Sicherstellung, dass die in den beiden Behandlungsgruppen verabreichten Medikamentenvorräte identisch aussahen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Über 54 Wochen (Phase A und B) wurde Sitagliptin 100 mg oder passendes Placebo in verblindeter Form als orale Tabletten und einmal täglich verabreicht. In Phase B (Woche 24 bis 54) wurden Patienten, die in Phase A keine Notfalltherapie eingeleitet hatten, Pioglitazon 15 mg und passende Placebos in verblindeter Form als orale Tabletten oder Kapseln

		geliefert und als 2 Tabletten einmal täglich verabreicht (Tagesgesamtdosis 30 mg QD).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Die Population des vollständigen Analysesatzes (FAS) dient als Primärpopulation für die Analyse der Wirksamkeitsdaten dieser Studie. Für Analysen, die die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) oder logistische Regressionsmodelle verwenden, bestand die FAS-Population für **Phase A**, die für jeden Analyseendpunkt getrennt definiert wurde, aus allen randomisierten Patienten, die: • mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhielten; • mindestens eine Beobachtung nach der Randomisierung für den Analyseendpunkt nach mindestens einer Dosis der Studienbehandlung hatten; • Baseline-Werte für den Analyseendpunkt hatten (für diejenigen Analysen, die Baseline-Werte erfordern). Für Analysen, die das Modell der longitudinalen Datenanalyse (LDA) verwenden, bestand die FAS-Population für **Phase A** aus allen randomisierten Patienten mit Ausnahme derjenigen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: • nicht mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung genommen; • Fehlen aller Endpunktdaten in Phase A (sowohl Baseline-Werte als auch nach der Randomisierung). Eine zweite Population für die Analyse der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (A1C, 2-Stunden-PMG und FPG) war die Population der Absolventen. Die Population der Absolventen in Woche 24 umfasste alle Patienten, die eine Baselinemessung und eine Messung in Woche 24 (vor Einleitung einer Notfalltherapie) hatten. Für Analysen, die die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) verwenden, bestand die FAS-Population für **Phase B** aus allen randomisierten Patienten, die: • mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung für Phase B erhielten; • mindestens eine Beobachtung nach Visite 7/Woche 24 für den Analyseendpunkt nach mindestens einer Dosis der Studienbehandlung während Phase B hatten; • Baseline-Werte für die Analysen hatten, die Baseline-Werte erfordern. Eine zweite Population für die Analyse der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte in Phase B war die Population der Absolventen. Die Population der Absolventen in Woche 54 umfasste alle Patienten, die eine Baseline-Messung und eine Messung in Woche 54 hatten. Um die primäre Hypothese zu überprüfen, wurde die mittlere A1C-Veränderung nach zusätzlicher Sitagliptin-Behandlung gegenüber den Baseline-Werten in Woche 24 mit der von Placebo verglichen, unter

		Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von der Sitagliptin- und der Placebo-Behandlungsgruppe, wie sie durch die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete Behandlung, Stratum (Art des Sulfonylharnstoffs: Glimepirid/Gliclazid) und Baseline-A1C-Werte. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode (Last-Observation-Carried-Forward) imputiert. Der Behandlungseffekt über die Prüfzentren hinweg wurde für A1C in Woche 24 mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Alle anderen kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte (2-Stunden-PMG, FPG) wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitswert als Kovariate ersetzt wurde. Eine eingeschränkte longitudinale Datenanalyse (cLDA), die von Liang und Zeger vorgeschlagen wurde, wurde als sekundäre Methode verwendet, um fehlende Daten für primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte abzufangen. Analysen in der Absolventenanalyse wurden als Sensitivitätsanalysen für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde durchgeführt. Der Anteil der in jeder Behandlungsgruppe mit Notfallmedikation behandelten Patienten wurde zusammengefasst. Plots der Kaplan-Meier-Schätzung der Time-to-Rescue-Verteilung wurden für jeden Behandlungsarm bereitgestellt, und der Log-Rank-Test, der die Time-to-Rescue-Verteilung der Gruppen mit Sitagliptin versus Placebo verglich, wurde durchgeführt. Die Analysen des Anteils der Patienten mit dem A1C-Ziel von < 7,0 % in Woche 24 wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells zum Vergleich der Sitagliptin-Behandlung mit Placebo durchgeführt. Das logistische Regressionsmodell beinhaltete Behandlung, Stratum (Art des Sulfonylharnstoffs: Glimepirid/Gliclazid) und Baseline-A1C-Wert. Die LOCF-Methode wurde verwendet, um festzustellen, ob ein Wert das Ziel erreicht hatte, falls das A1C-Ergebnis in Woche 24 nicht verfügbar war. Aufgrund eines möglichen unterschiedlichen Ausscheidens zwischen den Behandlungsgruppen während Phase A (z. B. aufgrund von glykämischem Abbruch/Kriterien der Notfalltherapie) unterschied sich die Population in jeder Behandlungsgruppe, die in Phase B eintrat, von der ursprünglichen randomisierten Kohorte. Eine solche Veränderung in der Patientenzusammensetzung der Behandlungsgruppen war ein störender Einflussfaktor für den Versuch eines Vergleichs unter Verwendung von Phase-B-Daten. LS-Mittel und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden für die Veränderung des A1C gegenüber den Baseline-Werten innerhalb der Gruppen via ANCOVA-Modell geliefert. Es wurde keine Untersuchung der Unterschiede zwischen den Gruppen durchgeführt. Das ANCOVA-Modell beinhaltete Behandlung, Stratum (Art des Sulfonylharnstoffs: Glimepirid/Gliclazid) und Baseline-A1C-Wert. In den Analysen der Phase B wurden fehlende Werte mit der LOCF-Methode (Last-

		Observation-Carried-Forward) imputiert. Die Daten wurden innerhalb der Phase B, aber nicht von Phase A nach Phase B übertragen. Alle anderen kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte (2-Stunden-PMG, FPG) wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitswert als Kovariate ersetzt wurde. Analysen in der Absolventenanalyse wurden als Sensitivitätsanalysen für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Der Anteil der Patienten, die das A1C-Ziel von < 7,0 % in Woche 54 erreichten, wurde zusammengefasst. **Sicherheitsanalysen** Die All-Patients-as-Treated (APaT)-Population wurde für die Analyse der Sicherheitsdaten in dieser Studie verwendet. Die APaT-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhielten. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine klinische Überprüfung aller relevanten Parameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse (UE), Labortests, Vitalzeichen und Messungen des Körpergewichts in Woche 24 und Woche 54 (einschließlich Daten sowohl aus Phase A als auch aus Phase B). Zusätzliche Analysen, die nur Daten aus Phase B verwenden, wurden ebenfalls geliefert. Für Analysen unerwünschter Ereignisse und vordefinierter Grenzen der Veränderung wurden 2 Ansätze verwendet: • Primärer Ansatz: umfasste alle sicherheitsbezogenen Datenpunkte eines Patienten, die nach Einleitung der Notfalltherapie aufgetreten sind. • Sekundärer Ansatz: umfasste alle sicherheitsbezogenen Datenpunkte eines Patienten, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Notfalltherapie. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse folgte einem mehrstufigen Ansatz. Sicherheitsendpunkte der Stufe 1 waren UE von symptomatischer Hypoglykämie und mittlere Veränderung des Körpergewichts in Woche 24. P-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle für Unterschiede zwischen der Behandlung im prozentualen Anteil der Patienten mit Hypoglykämie-Ereignissen wurden nach der Miettinen- und Nurminen-Methode berechnet. Der p-Wert und 95 %-Konfidenzintervalle für die Veränderung des Körpergewichts gegenüber den Baseline-Werten in Woche 24 wurden unter Verwendung einer ANCOVA berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt über verschiedene Untergruppen hinweg konsistent war, wurde die Schätzung des Behandlungseffekts zwischen den Gruppen (mit einem nominalen 95 %-KI) für den primären Endpunkt geschätzt und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariable aufgetragen:

		• Baseline-A1C-Werte: > oder ≤ Median; und nach Kategorien: < 8,0 %; ≥ 8,0 % bis < 9,0 %; ≥ 9,0 % • Alter: ≤ oder > medianes Alter, und nach Kategorien: < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre • Geschlecht (weiblich; männlich) • Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) • BMI (≤ oder > Median) • Dauer des Diabetes (≤ oder > Median) • Stratum: Art des Sulfonylharnstoffs (Glimepirid oder Gliclazid) Für diese Studie wurde keine Adjustierung der Kovariaten geplant oder durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Sitagliptin: a) 213 b) 210 c) Phase A: 203, Phase B: 190 Placebo: a) 214 b) 212 c) Phase A: 202, Phase B: 167
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin:** <u>Phase A:</u> Abgebrochen während Phase A: n = 14 1. Unerwünschtes Ereignis n = 1 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 0 3. Lost-to-Follow-up n = 5 4. Sonstiges n = 3 5. Prüfplanverletzung n = 0 6. Abbruch durch den Patienten n = 5 <u>Phase B:</u>

		Abgebrochen: n = 27 1. Unerwünschtes Ereignis n = 2 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 5 3. Lost-to-Follow-up n = 1 4. Sonstiges n = 16 5. Abbruch durch den Patienten n = 3 **Placebo:** <u>Phase A:</u> Abgebrochen während Phase A: n = 25 1. Unerwünschtes Ereignis n = 3 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 1 3. Lost-to-Follow-up n = 3 4. Sonstiges n = 3 5. Prüfplanverletzung n = 1 6. Abbruch durch den Patienten n = 14 <u>Phase B:</u> Abgebrochen: n = 22 1. Unerwünschtes Ereignis n = 6 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 3 3. Lost-to-Follow-up n = 2 4. Sonstiges n = 6 5. 5. Abbruch durch den Patienten n = 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (FPE): 04. Juni 2010 Datum des Studienendes (LPLV): 19. Januar 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig durchgeführt und abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

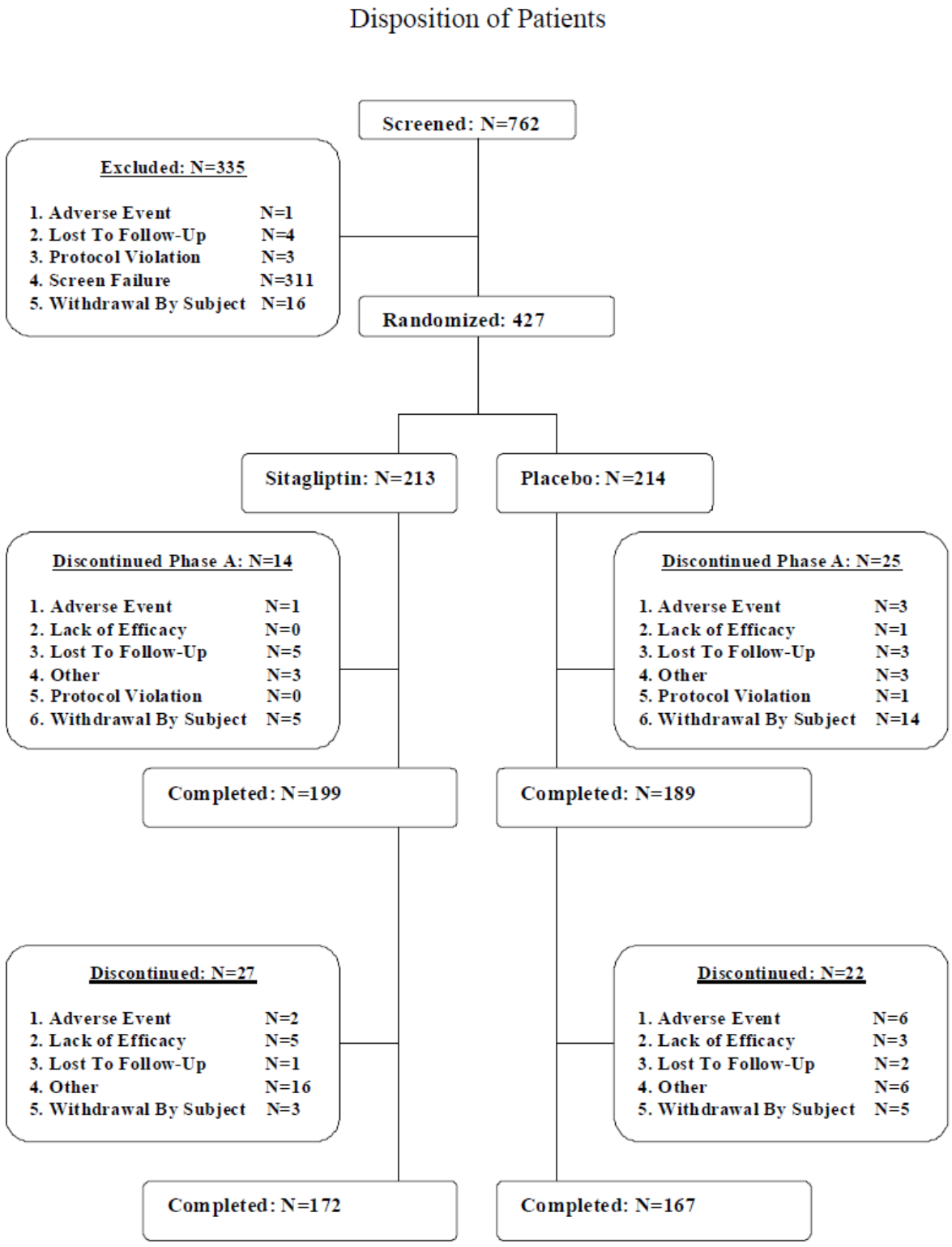


Abbildung 4-50: Flow-Chart zur Studie P229

Tabelle 4-254 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P251

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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienvisite I (Screeningvisite) 1. Der Patient ist ≥65 und ≤85 Jahre alt mit Typ 2 Diabetes mellitus und nicht institutionalisiert. 2. Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Medikament behandelt und hat einen HbA1c-Wert von ≥7% und ≤9% ODER Patient erhält eine antihyperglykämische Monotherapie oder niedrig dosierte Kombinationstherapie und hat bei Visite I einen HbA1c-Wert von ≥6,5%und ≤ 8,5%. 3. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen, die damit verbundenen Risiken und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu **Studienvisite II/III oder Studienvisite III (8 Wochen bzw. 2 Wochen vor Randomisierung)** 4. Der Patient hat einen HbA1c-Wert von ≥7,0% und ≤9,0%. **Studienvisite IV (Tag der Randomisierung)** 5. Der Patient zeigt eine Compliance ≥85% mit der Plazebobehandlung während der Run-in Phase **Ausschlußkriterien** **Studienvisite I (Screeningvisite)** 1. Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung oder Ketoazidose oder Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung mit C-Peptide ≤0,7ng/ml (≤0,23nmol/l) 2. Behandlung mit einem DPP-4 Inhibitor 3. Behandlung mit GLP-1 Analogen, Inkretin_Mimetika oder mit Insulin in den vergangenen 8 Wochen. 4. Behandlung mit PPARγ Agonisten in den vergangenen 16 Wochen. 5. Gegenanzeige von Sulfonylurea 6. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion in den vergangenen 8 Wochen. 7. Kortikosteroide 8. Hyperthyroidism 9. Geplanter Operation innerhalb von 4 Wochen nach Studienvisite 1 10. In den vergangenen 12 Wochen andere experimentelle Medikamente erhalten 11. AST und/oder ALT zum Studienvisite 1 >2,5-fach oberhalb

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des ULN 12. eGFR ist < 35mL/min/1,73m^2 13. Unzureichend kontrollierter Blutdruck definiert als systolisch >160mm Hg oder diastolisch >95mm Hg 14. Triglyzeride (TG) >600mg/dl (>6,78 mmol/l) zum Studienvisit1 15. Erhöhte TSH-Werte 16. Virale Hepatitis (Hepatitis B oder C) 17. Patient ist männlich mit einem Hb-Wert von <11g/dL oder weiblich mit einem Hb.Wert von <10g/dL 18. Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris), perkutane koronare Intervention (CABG, PTCA oder ähnliche Prozeduren) oder ein Schlaganfall/TIA in den vergangenen 3 Monaten 19. Schwere periphere Gefäßerkrankung 20. Kongestive Herzinsuffizenz; NYHA Class III oder IV 21. Positiver HIV-Test 22. Anamnese einer aplastischen Anämie, myelo-proliferative oder myelo-dysplastische Erkrankung 23. Neoplastischen hämatologischen Erkrankung 24. Jede sonstige Therapie oder Erkrankungen die nach Auffassung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt oder die eine Teilnahme an der Studie ungeeignet erscheinen lässt 25. Eingeschränkter Gemütszustand oder sonstige Gründe die Schwierigkeiten erwarten lassen mit der Einhaltung der Studienanforderungen 26. Der Patient verwendet zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Mode- bzw. illegale Drogen oder hat in der jüngeren Vergangenheit (innerhalb des letzten Jahres) Alkohol oder Drogen missbraucht oder war davon abhängig. **Studienvisite II/III oder Studienvisite III (8 Wochen bzw. 2 Wochen vor Randomisierung)** 27. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglucose <130 mg/dL (7,22 mmol/l) oder >240 mg/dL (13,33mmol/L) bestätigt durch wiederholte Messungen über einen Zeitraum von 7 Tagen 28. Klinisch relevante EKG-Abnormalitäten 29. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte eine neue Behandlung oder Medikation, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienvisite IV (Tag der Randomisierung) 30. Der Patient zeigt eine Nüchternplasmaglucose <130 mg/dL (7,22 mmol/l) oder >240 mg/dL (13,33mmol/L) 31. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Run-in-Phase, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	90 Studienzentren, davon: USA (15), Asien (14), Europa (29), Südamerika (32)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Wash-off period:** 6 Wochen **Plazebo-Run-in:** 2 Wochen **Randomisierte Behandlung:** 30 Wochen <u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin/Sitagliptin-Plazebo</u> Patienten mit einer eGFR ≥50mL/min/1,73m^2 erhielten 100mg/Tag Sitagliptin oder Sitagliptin-Plazebo verabreicht Patienten mit einer eGFR ≥35 mL/min/1,73m^2 und <50 mL/min/1,73m^2 erhielten 50mg/Tag Sitagliptin oder Sitagliptin-Plazebo verabreicht <u>Dosierung und Anwendung von Glimepirid/Glimepirid-Plazebo</u> Auf der Basis von Blutzuckerkontrollen wurde Glimepirid oder Glimepirid-Plazebo in einer Startdosis von 1mg einmal täglich verabreicht und bei Bedarf bis zur Woche 18 auf maximal 6mg erhöht (in der Sitagliptin-Gruppe erfolgte eine Scheinaufdosierung des Glimepirid-Plazebos). Die Dosisanpassung erfolgte nach Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen und vor dem Hintergrund der vom Patienten gemessenen Blutzuckerwerte. Die Dosis konnte jederzeit bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und	<u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 30 Wochen. <u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren - Veränderung des FPG gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30. - Anteil der Patienten, die HbA1c-Zielwerte erreichen (<6,5%; <7,0%). - Veränderung des Lipidprofils (Triglyzeride, LDL-C, HDL-C, Non-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	HDL-C, Gesamtcholesterin) gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30: Die Sicherheitszielkriterien waren: - Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert. - Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30 - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Laborparameter - Vitalzeichen - EKG
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fahlzahl von 176 Patienten pro Studienarm: **Primäres Zielkriterum**: Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 30 Wochen unter Sitagliptin vs. Glimepirid in der Per-Protocol-Population. Die Gruppengröße von 176 Patienten führt zu einer Power von 93%, um für eine Grenze von δ(HbA1c)=0,4%, eine Standardabweichung von 0,8% und ein α-Level von 0,05 Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Wert Unterschied zwischen Sitagliptin und Glimepirid 0% beträgt. -Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 20% **Die Sicherheitszielkriterium:** Symptomatische Hypoglykämien Bei einer Gruppengröße von 220 Patienten ist die Power 90%, um einen Unterschied in der Inzidenz von 5% in der Sitagliptingruppe und 14% in der Glimepiridgruppe zu erkennen (α=0,05).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine geplante Interimanalysen
8	Randomisierung,	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Allokation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung , stratifiziert nach: 1. Nierenstatus des Patienten: a. keine oder leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥50 ml/min) oder b. mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR: ≥35 bis <50 ml/min) 2. Alter a. < 75 Jahren b. ≥75 Jahren
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten wurden auf eine der beiden Behandlungsgruppen, Sitagliptin und Glimepirid-Plazebo oder Glimepirid und Sitagliptin-Plazebo, im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system IVRS auf der Basis eines Computergenerierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Sitagliptin und Glimepirid-Plazebo oder Glimepiridund Sitagliptin-Plazebo. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfärzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patienten mitgeteilt. Die Behälter mit der Studienmedikation die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	Bezüglich der Sitagliptin- und Glimepirid Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Behandlungsgruppen sichergestellt sowie dadurch, dass die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen identisch erschien.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Alter, Nierenstatus und HbA1c-Ausgangswert. - A-priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach Woche 30: δ=0,4 % - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Analysezeitpunkt: 30 Wochen. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung des FPG und Lipidprofils gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Alter, Nierenstatus und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation (nur FPG): Full-Analysis-Set (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt. - Analysezeitpunkt: 30 Wochen Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5 % bzw. <7,0 %): - Berechnung des relativen Anteils nach Miettinen und Nurminen Methode stratifiziert nach Nierenstatus und Alter, Unterschied in den Raten Sitagliptin vs. Glimepirid; Relatives Risiko einschließlich 95%-Konfidenzintervall - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population (PP-Population) - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set (FAS - Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Analysezeitpunkt: 30 Wochen **Sicherheitszielkriterien**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen: - Berechnung der Inzidenzrate nach Miettinen und Nurminen Methode stratifiziert nach Nierenstatus und Alter - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 30 Wochen. Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30 Körpergewicht, Laborparameter, Vitalzeichen, EKG: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Alter, Nierenstatus, Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums; Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkt: 30 Wochen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium (PP-Population) wurden folgende Subgruppen analysiert: 1. HbA1c Ausgangswert (≤Median; > Median) 2. Alter (≤Median; > Median) (<75; ≥75) 3. Geschlecht 4. Rasse (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) 5. Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino oder nicht) 6. BMI (≤Median; > Median) 7. Vorbehandlung mit anti-hyperglykämischen Medikamenten (ja/nein) 8. Nierenstatus (eGFR-Strata) 9. Zeit seit der Diagnose Diabetes mellitus (≤Median; > Median)
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	**Behandlungsgruppe Sitagliptin** 241 Patienten wurden randomisiert 241 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sitagliptin (APaT) Per Protocol Population (HbA1C): 197 Patienten Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 238 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Behandlungsgruppe Glimepirid** 239 Patienten wurden randomisiert 236 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Glimepirid (APaT) Per Protocol Population (HbA1c) 191 Patienten Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 229 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Behandlungsgruppe Sitagliptin (N=37)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=3) Mangelnde Wirksamkeit (N=7) Fehlende Follow up Daten (N=1) Non-Compliance der Studienmedikation (N=0) Entscheidung des Prüfarztes (N=5) Verletztung des Prüfplans (N=1) Widerruf der Einwilligung (N=15) Abbruch aus anderen Gründen (N=5) **Behandlungsgruppe Glimepirid (N=39)** Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=4) Mangelnde Wirksamkeit (N=2) Fehlende Follow up Daten (N=7) Non-Compliance der Studienmedikation (N=1) Entscheidung des Prüfarztes (N=4) Verletzung des Prüfplans (N=5) Widerruf der Einwilligung (N=11) Abbruch aus anderen Gründen (N=5)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 26 August 2010 in die Studie eingeschlossen. Am 31 Oktober 2012 verließ der letzte Patient die Studie. Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, wurden 14 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation telefonisch kontaktiert, um zusätzliche Daten zu schweren Nebenwirkungen zu erheben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen plangemäß abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

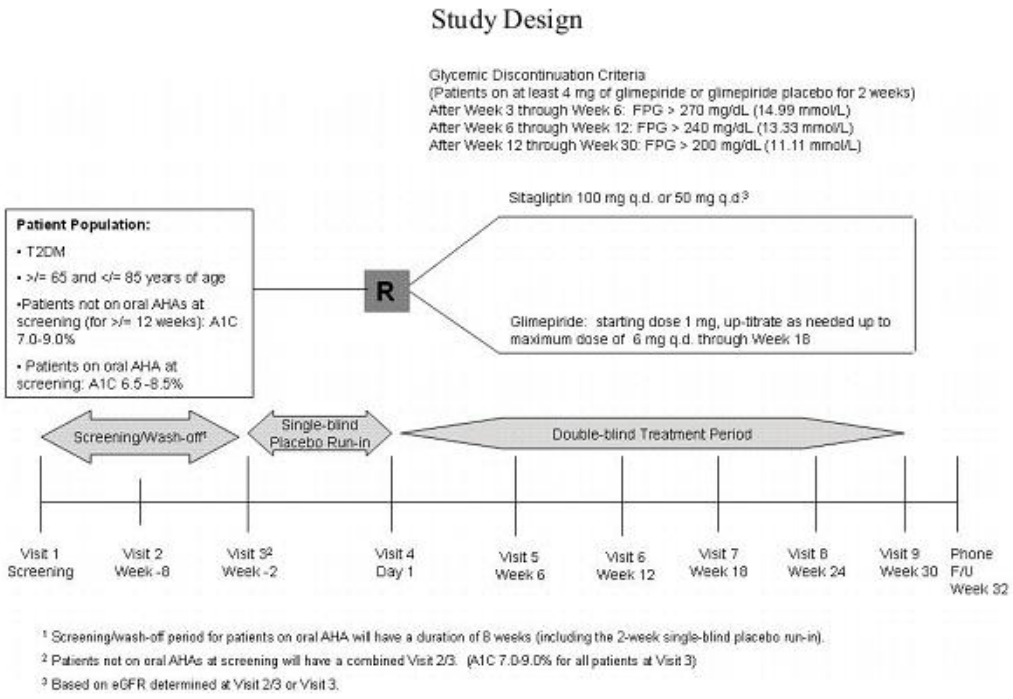


Abbildung 4-51: Flow-Chart zur Studie P251

Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P253

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle mit einem Sulfonylharnstoff, allein oder in Kombination mit Metformin. <u>Die primären Ziele waren:</u> 1. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Zugabe von Placebo bei Patienten mit Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. <u>Die sekundären Zielsetzungen waren:</u> 1. Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 2. Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 3. Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie allein nach 24 Wochen. 4. Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 5. Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie allein nach 24 Wochen. 6. Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 7. Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie allein nach 24 Wochen. 8. Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit

		Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. Die primäre Hypothese war: 1. Nach 24 Wochen bewirkt die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion des A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin. Die sekundären Hypothesen waren: 1. Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion der 2-Stunden-PMG bei Patienten in der Gesamtkohorte und in jedem individuellen Stratum (mit Metformin vs. ohne Metformin). 2. Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion der FPG bei Patienten in der Gesamtkohorte und in jedem individuellen Stratum (mit Metformin vs. ohne Metformin). 3. Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion des A1C bei Patienten in jedem individuellen Stratum (mit Metformin vs. ohne Metformin).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie, die in China durchgeführt wurde. Patienten mit T2DM, die 18 bis 79 Jahre alt waren, hatten eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (Hämoglobin A1c [A1C] ≥ 7,5 % und ≤ 11 %) mit einer stabilen Dosis von Gliclazid oder Glimepirid, entweder allein oder in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag) für mindestens 10 Wochen, und die alle anderen Aufnahmekriterien erfüllten, waren für die Aufnahme in die 2-wöchige, einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase bei Visite 2 geeignet. Patienten, die bei Visite 3 alle Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten, waren für den Eintritt in die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase geeignet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung 1: Statistische Methoden für Wirksamkeitsanalysen: Eine robuste Regressionsanalyse (RREG) wurde als Teil einer vorspezifizierten Primäranalyse aufgenommen, wenn sich zeigen sollte, dass die Daten keine Normalität aufweisen
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Alle Labormessungen müssen nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 10 Stunden durch das Zentrallabor durchgeführt werden. Bei einem Patienten mit Screeningwerten/-Befunden außerhalb der im Prüfplan beschriebenen Bereiche kann nach Ermessen des Prüfers eine Wiederholungsbestimmung durchgeführt werden. Erfüllt der Wiederholungswert das Kriterium, kann der Patient mit dem Screeningverfahren fortfahren. Nur der spezifische Wert/Befund außerhalb des Bereichs sollte wiederholt werden (nicht das gesamte Panel). Die Patienten müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können. Bei Visite 1/Screening 1. Der Patient hat T2DM und muss bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 79 Jahre alt sein. 2. Der Patient nimmt derzeit ein stabiles Regime von Gliclazid oder Glimepirid (≥ 50 % der maximalen zugelassenen Dosis - siehe Hinweise), entweder allein oder in Kombination mit Metformin (in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag) für ≥ 10 Wochen und hat ein A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % bei der Visite 1/Screening. Hinweis (1): Gliclazid ist entweder als einmal täglich eingenommene Formulierung mit modifizierter Freisetzung (z. B. Diamicron MR®, Servier Laboratories) oder als zweimal täglich eingenommene Formulierung mit nicht-modifizierter Freisetzung (z. B. Diamicron®) mit einer maximalen zugelassenen Tagesdosis von 120 mg einmal täglich bzw. 320 mg/Tag erhältlich. In dieser Studie müssen Gliclazid-Patienten mindestens 50 % der maximalen zugelassenen Dosis ihrer spezifischen Formulierung einnehmen (d. h. ≥ 60 mg einmal täglich oder ≥ 160 mg/Tag). Hinweis (2): Glimepirid ist in einer täglichen Höchstdosis von 6 mg einmal täglich erhältlich. In dieser Studie müssen Glimepirid-Patienten mindestens 50 % der maximalen zugelassenen Dosiseinnehmen (d. h. ≥ 3 mg einmal täglich). 3. Der Patient versteht die Studienverfahren, alternative Behandlungsmöglichkeiten und Risiken, die mit der Studie verbunden sind, und erklärt sich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligungserklärung abgibt. 4. Der Patient ist ein Mann oder die Patientin ist eine Frau, die höchst unwahrscheinlich schwanger wird, was durch das Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien angezeigt wird: a. Der Patient hat kein Fortpflanzungspotential. Eine Patientin ohne Fortpflanzungspotenzial ist definiert als eine Patientin, die entweder (1) die natürliche Menopause erreicht hat (definiert als ≥ 12 Monate spontane Amenorrhoe bei Frauen > 45 Jahre oder FSH-Spiegel im postmenopausalen Bereich, wie vom Labor bestimmt), oder (2) eine bilaterale Oophorektomie und/oder Hysterektomie hatte, oder mindestens 6 Wochen vor dem Screening eine bilaterale Tubenligatur hatte. b. Der Patient hat Fortpflanzungspotential und stimmt zu, abstinent zu bleiben oder innerhalb der voraussichtlichen Dauer der Studie und

		für 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention eine geeignete Methode zur Empfängnisverhütung zu verwenden (oder durch seinen Partner verwenden zu lassen). Akzeptable Verhütungsmethoden sind: hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar (IUP), Diaphragma mit Spermizid, schwammförmiges Kontrazeptivum, Kondom, Vasektomie. Bei Visite 3/Tag 1 (Randomisierung) 5. Der Patient zeigt während des Run-in der Placebobehandlung eine Compliance von ≥ 85 % (gemessen anhand der Tablettenzählung). **Ausschlusskriterien** Alle Labormessungen müssen nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 10 Stunden durch das Zentrallabor durchgeführt werden. Bei einem Patienten mit Screeningwerten/-Befunden außerhalb der im Prüfplan beschriebenen Bereiche kann nach Ermessen des Prüfers eine Wiederholungsbestimmung durchgeführt werden. Erfüllt der Wiederholungswert das Kriterium, kann der Patient mit dem Screeningverfahren fortfahren. Nur der spezifische Wert/Befund außerhalb des Bereichs sollte wiederholt werden (nicht das gesamte Panel). Patienten müssen ausgeschlossen werden, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen. Bei Visite 1/Screening **Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien** 1. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mit C-Peptid ≤ 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 1/Screening-Visite gemessen werden. 2. Der Patient wurde innerhalb der letzten 12 Wochen vor Visite 1/Screening mit jeglichen anderen AHA-Therapien als dem gemäß Prüfplan erforderlichen Sulfonylharnstoff (allein oder mit Metformin) behandelt oder jemals mit einem DPP-4-Inhibitor oder einem Glucagon-like Peptide-1-Mimetikum oder Analogon behandelt. Hinweis: Patienten, die eine kurzzeitige Insulinbehandlung (z. B. einige Tage während eines Krankenhausaufenthaltes) erhalten haben und keine Insulinbehandlung mehr benötigen, können teilnehmen. **Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen** 3. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber Sitagliptin, Gliclazid/Glimepirid oder Metformin (wenn der Patient bei Visite 1/Screening Metformin nimmt) oder eine Kontraindikation gegenüber Sitagliptin, Gliclazid/Glimepirid oder Metformin (wenn der Patient bei Visite 1/Screening Metformin nimmt) basierend auf der Packungsbeilage des Medikaments in China. 4. Der Patient befindet sich in einem Gewichtsabnahmeprogramm und

		nicht in der Erhaltungsphase oder hat innerhalb von 12 Monaten vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung eine Gewichtsabnahme-Medikation begonnen oder sich einer bariatrischen Operation unterzogen. 5. Der Patient erhält derzeit oder benötigt wahrscheinlich eine Behandlung mit einer verbotenen Medikation. 6. Der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich für ≥ 2 aufeinanderfolgende Wochen eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale oder topische Kortikosteroide sind erlaubt. 7. Der Patient hat sich innerhalb von 4 Wochen vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung einem chirurgischen Eingriff unterzogen oder hat während der Studie eine größere Operation geplant. Hinweis: Ein Patient, der sich innerhalb der 4 Wochen zuvor einer kleineren Operation unterzogen hat und vollständig erholte ist, oder ein Patient, der eine kleinere Operation geplant hat, kann teilnehmen. Kleinere Operation ist definiert als ein chirurgischer Eingriff in Lokalanästhesie. 8. Der Patient nimmt derzeit an einer Studie teil, oder hat daran teilgenommen, in der er innerhalb der vorherigen 12 Wochen nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ein Prüfpräparat erhalten oder ein Prüfpräparat verwendet hat, oder er ist nicht bereit, auf die Teilnahme an einer anderen Studie zu verzichten. Hinweis: Ein Patient, der an einer nichtinterventionellen Studie teilgenommen hat, kann aufgenommen werden. **Begleitkrankheit von Organen und Systemen** 9. Der Patient hat eine Krankengeschichte von aktiver Lebererkrankung (außer einer nicht-alkoholischen Steatose der Leber), einschließlich chronisch aktiver Hepatitis B oder C (beurteilt mit Krankengeschichte), primärer biliärer Zirrhose oder symptomatischer Gallenblasenerkrankung. 10. Der Patient hatte innerhalb der letzten 3 Monate neue oder sich verschlechternde Zeichen oder Symptome einer koronaren Herzkrankheit oder hatte innerhalb der letzten 3 Monate eines der Folgenden: a. Akutes Koronarsyndrom (z. B. Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina) b. Koronararterienintervention (z. B. Aortokoronarer Bypass [ACB] oder perkutane transluminale Koronarangioplastie [PTCA]) c. Schlaganfall oder vorübergehende ischämische neurologische Störung 11. Der Patient hat eine Diagnose einer kongestiven Herzinsuffizienz mit Herzstatus der New York Heart Association (NYHA) Klasse III - IV. 12. Der Patient hat einen systolischen Blutdruck ≥ 160 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg und es ist unwahrscheinlich, dass der Blutdruck bei Visite 3/Tag 1 mit einer Anpassung der Antihypertensiva innerhalb dieser Grenzen liegt. Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Der Patient kann die

Blutdruckmedikation anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn der Blutdruck nicht mehr die Ausschlusskriterien erfüllt.

13. Der Patient hat das humane Immundefizienzvirus (HIV) gemäß Beurteilung der Krankengeschichte.
14. Der Patient hat eine schwere periphere Gefäßerkrankung (z. B. Claudicatio mit minimaler Aktivität, ein nicht heilendes ischämisches Ulkus oder eine Erkrankung, die wahrscheinlich eine Operation oder eine Angioplastie erfordert).
15. Der Patient wird derzeit wegen Hyperthyreose behandelt oder er erhält eine Schilddrüsenhormontherapie und nimmt seit mindestens 6 Wochen keine stabile Dosis.
16. Der Patient hat eine Krankengeschichte von Malignom ≤ 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mit Ausnahme eines angemessen behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines Zervixkarzinoms in situ.
    Hinweis:
    - Ein Patient mit einer Krankengeschichte von Malignom > 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung darf keinen Nachweis einer residuellen oder rezidivierenden Erkrankung haben.
    - Ein Patient mit einer Krankengeschichte von Melanom, Leukämie, Lymphom oder Nierenzellkarzinom wird ausgeschlossen.
17. Der Patient weist eine klinisch bedeutsame hämatologische Störung (wie aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome, Thrombozytopenie) auf.

Ausschlusskriterien basierend auf Laborabnormitäten

Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß der Tabelle 4-256

Tabelle 4-256 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Parameter[1]		Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
For patients on metformin[2]	Creatinine	Male	≥1.4 mg/dL (124 µmol/L)
		Female	≥1.3 mg/dL (115 µmol/L)
	Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (MDRD formula)		<60 mL/min/1.73 m^2
For patients NOT on metformin	Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (MDRD formula)		<60 mL/min/1.73 m^2
Alanine aminotransferase (ALT)			>2 times upper limit of normal (ULN)
Aspartate aminotransferase (AST)			>2 times ULN
Thyroid-stimulating hormone (TSH)[3]			Outside central laboratory normal range
Hemoglobin		Male	<11 g/dL
		Female	<10 g/dL
Triglycerides (TGs)			>600 mg/dL (6.78 mmol/L)

1 If screening laboratories are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.

2 For patients on open-label metformin, either elevated serum creatinine *or* reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR) (using the Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formula) results in meeting the exclusion criteria.

3 Patients on thyroid hormone replacement therapy must be on a stable dose for at least 6 weeks prior to **Visit 1/Screening**.

Andere Kriterien:

18. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest.

		19. Die Patientin ist schwanger oder stillt oder plant während der Studie schwanger zu werden oder Eizellen zu spenden, einschließlich 14 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels. 20. Der Patient nimmt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Freizeitdrogen oder illegale Drogen oder hat eine aktuelle Vorgeschichte von Drogenmissbrauch. Der Patient konsumiert routinemäßig > 2 alkoholische Getränke pro Tag oder > 14 alkoholische Getränke pro Woche oder betreibt Komatrinken. Hinweis: • Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 150 ml Wein oder 350 ml Bier oder 50 ml 80-prozentiger Alkohol. • Komatrinken ist definiert als ein Muster von 5 oder mehr alkoholischen Drinks (männlich) oder 4 oder mehr alkoholischen Drinks (weiblich) in etwa 2 Stunden. 21. Der Patient hat eine Vorgeschichtlich einer bekannten oder aktuell belegten Erkrankung, Therapie, Laborauffälligkeit oder Vorliegen sonstiger Umstände, die • die Teilnahme nicht zum besten Interesse des Patienten macht, • die Teilnahme des Patienten über die gesamte Dauer der Studie stören könnte, oder • die Ergebnisse dieser Studie stören könnten. 22. Es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an die Studienverfahren hält, Visiten einhält oder er plant, während der Studie umzuziehen. <u>Bei Visite 2/Woche -2</u> 23. Der Patient hat eine klinisch signifikante EKG-Anomalie, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. 24. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden entwickelt, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborwertabnormität entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Phase vor der Randomisierung, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt oder die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. <u>Bei Visite 3/Tag 1 (Randomisierung)</u> 25. Der Patient hat eine Fingerstich-Nüchternglukose (FFSG) < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 260 mg/dl (14,4 mmol/l). Hinweis: Wenn der Patient dieses Ausschlusskriterium erfüllt UND der Prüfarzt glaubt, dass der Wert nicht mit den aktuellen SMBG-Werten des Patienten und dem FPG-Wert bei Visite 2/Woche -2 übereinstimmt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Diese Visite sollte in eine ungeplanten Visite umgewandelt werden, und der Patient sollte innerhalb von 7 Tagen für Visite 3/Tag 1 neu einbestellt werden. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-in-Medikation sollte bei Bedarf ausgegeben werden. Wenn der Patient dieses FFSG-Ausschlusskriterium bei der neu

		geplanten Visite 3/Tag 1 erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden. 26. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. Hinweis: Urin-Schwangerschaftstest ist erforderlich, bevor eine Patientin randomisiert wird. 27. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden entwickelt, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborwert- oder EKG-Abnormität entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Phase vor der Randomisierung, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt oder die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. Hinweis: Wenn ein Patient die Einleitung einer neuen Medikation bei Visite 3/Tag 1 benötigt, sollte die aktuelle Visite in eine ungeplante Visite geändert und der Patient für eine Visite 3/Tag 1 neu einbestellt werden, der 1 bis 2 Wochen später stattfinden soll. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-in-Medikation sollte bei Bedarf ausgegeben werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an 32 Zentren in China durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Sitagliptin 100 mg (1 Tablette)** Einmal täglich für 24 Wochen **Placebo (1 Tablette)** Passendes Placebo einmal täglich für 24 Wochen Sitagliptin (100 mg) und sein passendes Placebo wurden in verblindeter Form als orale Tabletten geliefert. Als Zusatz zur laufenden offenen Therapie mit stabilen Dosen von Gliclazid/Glimepirid +/- Metformin: • Während der 2-wöchigen Run-in-Phase (Visite 2 bis 3) sollten die Patienten einmal täglich eine Tablette Placebo passend zu Sitagliptin 100 mg einnehmen. • Während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (Visite 3 bis 8) sollten die Patienten einmal täglich eine Tablette Sitagliptin 100 mg oder passendes Placebo einnehmen. <u>2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase</u> Bei Visite 2 wurde die Dosis der einfach verblindeten Prüfintervention nach Abschluss aller Verfahren für die Studienvisite in der Klinik als bezeugte Dosis eingenommen. Die Patienten wurden angewiesen, einmal täglich für zwei Wochen vor der Randomisierung ein einfach verblindetes Placebo einzunehmen. Die Patienten wurden jedoch daran erinnert, am Tag von Visite 3/Tag 1 die Einnahme der einfach verblindeten Prüfintervention und die Morgendosis von offenen antidiabetischen Wirkstoffen

		zurückzuhalten. Die Patienten wurden auch angewiesen, die Therapie von Diät/Bewegung während der gesamten Studie beizubehalten. 24-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase Die erste Dosis der einfach verblindeten Prüfintervention wurde nach Abschluss aller Verfahren für die Studienvisite in der Klinik als bezeugte Dosis eingenommen. Offenes Gliclazid/Glimepirid +/- offenes Metformin wurde nach der Nüchtern-Blutprobenahme und kurz vor der Einnahme der Standardmahlzeit für den Mahlzeittoleranztest (MTT) eingenommen. Die Patienten wurden angewiesen, die Dosis der doppelblinden Medikation einmal täglich während der Studie zu nehmen. Die Patienten wurden auch daran erinnert, am Tag der Studienvisiten die Einnahme der doppelblinden Prüfintervention und die Morgendosis von offenen antidiabetischen Medikationen zurückzuhalten. Am Tag vor den Studienvisiten wurden die Patienten kontaktiert und angewiesen, die Prüfintervention (einschließlich der verblindeten Prüfintervention und der Morgendosis von offenem Gliclazid, offenem Glimepirid und offenem Metformin) am Tag der Studienvisite zurückzuhalten. Die Patienten wurden angewiesen, die doppelblinden Prüfinterventionen und offenes Glimepirid und/oder Metformin erst nach der Entnahme der Nüchtern-Blutproben einzunehmen. Die Patienten sollten weiterhin ihre Begleitmedikationen gemäß den Anweisungen ihres Arztes einnehmen. Die letzte Dosis von doppelblindem Sitagliptin oder passendem Placebo wurde in der Klinik als bezeugte Dosis eingenommen, nachdem die Nüchtern-Blutproben entnommen worden waren und 30 Minuten vor der Einnahme der Standardmahlzeit für den MTT. Offenes Gliclazid/Glimepirid +/- offenes Metformin wurde nach der Nüchtern-Blutprobenahme und kurz vor der Einnahme der Standardmahlzeit für den MTT eingenommen. Gliclazid/Glimepirid- und Metformin-Regime Die Dosen von Gliclazid, Glimepirid und Metformin (für Patienten, die Metformin erhielten) sollten von Visite 1/Screening bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase stabil bleiben, es sei denn, es war eine Abdosierung von Gliclazid oder Glimepirid erforderlich, um eine Hypoglykämie zu vermeiden (siehe unten). Offenes Gliclazid, Glimepirid und Metformin sollten so verabreicht werden, wie es in der chinesischen Packungsbeilage empfohlen wird. Eine Abdosierung von Gliclazid oder Glimepirid wurde durchgeführt, wenn ein Patient eine unerklärliche (d. h. nicht durch verpasste Mahlzeit, übermäßige körperliche Aktivität usw.) Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch) hatte oder wenn der Patient basierend auf der Überprüfung der SMBG-Werte des Patienten durch den Prüfarzt als hypoglykämiegefährdet angesehen wurde. Wenn diese Kriterien erfüllt waren, konnte Gliclazid für die Formulierung mit modifizierter Freisetzung auf eine Mindestdosis von 30 mg einmal täglich oder für die Formulierung mit nicht modifizierter Freisetzung auf 80 mg/Tag abdosiert werden. Glimepirid konnte auf eine Mindestdosis von

		1 mg /Tag abdosiert werden. Wenn der Patient bei dieser reduzierten Dosis weiter hypoglykämische Episoden hatte, sollte er auf einen Abbruch der Studie hin beurteilt werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielsetzungen und Hypothesen** (1) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion des A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin. (2) Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. **Sekundäre Zielsetzungen und Hypothesen** (1) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen liefert die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion der 2-Stunden-PMG bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin. (2) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen liefert die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion der FPG bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin. (3) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie allein nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen liefert die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion des A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie. (4) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie in Kombination mit

		Metformin, nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen liefert die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion des A1C bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie in Kombination mit Metformin. (5) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie allein nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen liefert die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion der 2-h-PMG bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie allein. (6) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen liefert die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion der 2-Stunden-PMG bei Patienten unter Sulfonylharnstoff-Therapie in Kombination mit Metformin.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung 1: Statistische Methoden für Wirksamkeitsanalysen: Eine robuste Regressionsanalyse (RREG) wurde als Teil einer vorspezifizierten Primäranalyse aufgenommen, wenn sich zeigen sollte, dass die Daten keine Normalität aufweisen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In dieser Studie sollten ungefähr 460 Patienten im Verhältnis 1 : 1 zwischen der Sitagliptin- und Placebogruppe randomisiert werden. Es wurde erwartet, dass 200 Patienten pro Gruppe für die Analyse der Primärhypothese in Woche 24 zur Verfügung stehen (wodurch Patientenabbrüche ohne Erfassung einer Messung nach Randomisierung ermöglicht werden). Bei Verwendung einer konditionalen SD von 1,0 % aus einem Analysemodell mit den Baseline-Werten als Kovariate hatte diese Stichprobengröße eine statistische Power von 90 % (80 %), um einen Unterschied von 0,32 % (0,28 %) in der mittleren Veränderung des A1C gegenüber den Baseline-Werten den Behandlungsgruppen nachzuweisen (zweiseitiger Test, $\alpha = 0,05$). Die Halbbreite des 95 %-KI betrug 0,23 %. Ungefähr 50 % der Patienten (ca. 230) sollten für jedes der beiden durch die Verwendung von Metformin definierten Strata randomisiert werden. Unter der Annahme, dass 100 Patienten pro Behandlungsgruppe für jedes einzelne Metforminstratum für die Analyse zur Verfügung standen, ergab diese Stichprobengröße eine statistische Power von 90 % (80 %), um einen Unterschied von 0,46 % (0,40 %) in der mittleren Veränderung des A1C zwischen den Behandlungen festzustellen (2-seitiger Test, $\alpha = 0,05$).

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Zuordnungsnummer wurde mit einem computergenerierten Zuordnungsplan durchgeführt. Der randomisierte Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung wurde von einem externen Anbieter erstellt und durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) implementiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Visite 3/Tag 1 wurden die Patienten des entsprechenden Stratums basierend auf der Verwendung von Metformin (Einnahme oder keine Einnahme von Metformin) zugeteilt und randomisiert. Die Zuteilung des Stratums und die Randomisierung erfolgten mit einem IVRS. Den Patienten wurde eine einzige Zuordnungsnummer zugewiesen, mit der die Patienten für alle Verfahren, die während der doppelblinden Behandlung durchgeführt wurden, identifiziert wurden (Visite 3/Tag 1 bis Visite 8/Woche 24). Einem einzelnen Patienten konnte nicht mehr als eine (1) Zuordnungsnummer zugewiesen werden.
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	Das Studienpersonal hatte Zugang zum IVRS, um Patienten zuzuordnen, den Patienten Arzneimittel zuzuweisen und die Verteilung von klinischem Material zu managen. Jeder Person, die auf das IVRS zugreift, muss eine individuelle, eindeutige PIN zugewiesen werden. Sie durften nur ihre zugewiesene PIN für den Zugriff auf das System verwenden, und sie durften ihre zugewiesene PIN niemandem mitteilen. Das IVRS wurde verwendet, um Patienten zu entblinden und die Identität des Arzneimittels zu demaskieren. Der Sponsor oder sein Vertreter stellte keinen Umschlag zur Offenlegung mit dem klinischen Material bereit. Informationen zur Arzneimittelidentifikation waren NUR zu demaskieren, wenn dies für das Wohlergehen des Patienten notwendig war. Es wurde jede Anstrengung unternommen, den Patienten nicht zu entblinden, wenn es nicht notwendig war. Die Prüfärzte wurden angewiesen, den Clinical Research Associate (CRA) vor der Entblindung zu kontaktieren und jede Entblindung, die am Prüfzentrum stattfand, zu dokumentieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Der randomisierte Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung wurde von einem externen Anbieter erstellt und durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) implementiert. Das Studienpersonal hatte Zugang zum IVRS, um Patienten zuzuordnen, den Patienten Arzneimittel zuzuweisen und die Verteilung von klinischem Material zu managen. Jeder Person, die auf das IVRS zugreift, muss eine

	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	individuelle, eindeutige PIN zugewiesen werden. Sie durften nur ihre zugewiesene PIN für den Zugriff auf das System verwenden, und sie durften ihre zugewiesene PIN niemandem mitteilen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sitagliptin (100 mg) und sein passendes Placebo wurden in verblindeter Form als orale Tabletten geliefert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Statistische Methoden für Wirksamkeitsanalysen** Um die primäre Hypothese zu überprüfen, wurde die mittlere A1C-Veränderung durch die zusätzliche Sitagliptin-Behandlung gegenüber den Baseline-Werten in Woche 24 mit der von Placebo verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von der Sitagliptin- und Placebo-Behandlungsgruppen, wie sie via ANCOVA geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete die Behandlung, das Metformin-Stratum (Metformin oder kein Metformin) und den Baseline-A1C-Wert als eine Kovariate. Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode imputiert. Alle anderen kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte (mit Ausnahme von Triglyceriden [TGs]) wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitswert als Kovariate ersetzt wurde. Für Analysen zum individuellen Metforminstratum wurde der Term für die Verwendung von Metformin nicht in das Modell aufgenommen. Triglyceride wurden mit einer nichtparametrischen Methode analysiert: eine ANCOVA, basierend auf Tukeys normalisierten Rängen für die Veränderung gegenüber den Baseline-Werten. Dieses Modell hatte die gleichen Terme wie das oben beschriebene ANCOVA-Modell. Für diese Analyse wurden die Effekte innerhalb der Behandlung anhand von Medianen und zwischen den Behandlungen anhand der Hodges-Lehmann-Schätzung mit einem entsprechenden verteilungsfreien 95 %-KI basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentests geschätzt. Die SD des Medians wurde als (Q3-

		Q1)/1,075 berechnet, wobei Q3 und Q1 das 75. bzw. 25. Perzentil darstellten. Fehlende Werte wurden aus der letzten beobachteten Messung nach den Baseline-Werten imputiert, sofern vorhanden. Das obige ANCOVA-Modell geht davon aus, dass die Residuen des Modells einer Normalverteilung folgen. Für ausgeprägt nichtnormale Verhältnisse kann die ANCOVA-Analyse ineffizient oder potenziell irreführend sein. Wenn die Normalität (Shapiro-Wilk-Test) nicht auf dem Niveau von $\alpha = 0{,}001$ zurückgewiesen wird, diente das obige ANCOVA-Modell als primäre Analyse. Wenn jedoch die Normalität abgelehnt wird, wurde die primäre Analyse unter Verwendung eines RREG-Ansatzes über M-Schätzung unter Verwendung der PROC ROBUSTREG-Anweisung durchgeführt, wobei METHOD = M (WF = bisquare) gewählt wurde. Eine cLDA-Methode, die von Liang und Zeger vorgeschlagen wurde, wurde als sekundäre Methode verwendet, um mit fehlenden Daten für primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umzugehen. Das Modell nimmt zu Studienbeginn einen gemeinsamen Mittelwert über die Behandlungsgruppen hinweg und einen unterschiedlichen Mittelwert für jede Behandlung an jedem der Zeitpunkte nach Studienbeginn an. In diesem Modell besteht der Antwortvektor aus den Baseline-Werten und den Werten, die zu jedem Zeitpunkt nach Studienbeginn gemessen werden. Die Zeit wird als eine kategoriale Variable behandelt, sodass keine Beschränkung für die Kurve der Mittel über der Zeit bestand. Das Analysemodell ist auch für die Verwendung von Metformin und die Wechselwirkung der Zeit nach Verwendung von Metformin adjustiert. Der Behandlungsunterschied hinsichtlich der mittleren Veränderung gegenüber den Baseline-Werten bis zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde geschätzt und anhand dieses Modells getestet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen wiederzugeben. Obwohl die Baseline-Messung in dem Antwortvektor enthalten ist, ist sie unabhängig von der Behandlung, und daher sind die Baseline-Mittel für verschiedene Behandlungsgruppen gleich gehalten. Im Fall, dass keine Daten fehlen, war der geschätzte Behandlungsunterschied zum obigen cLDA-Modell identisch mit dem eines traditionellen longitudinalen ANCOVA-Modells, das den Baseline-Wert als Kovariate verwendet. Im Gegensatz zum longitudinalen ANCOVA berücksichtigt das cLDA-Modell jedoch die Variabilität der Baseline-Werte und liefert somit genauere Standardfehler und KI für individuelle Behandlungseffekte. Darüber hinaus ermöglicht dieses Modell die Einbeziehung von Patienten, denen entweder die Baseline- oder Nach-Baseline-Messungen fehlen, wodurch die Effizienz erhöht wird. Analysen in der Absolventenanalyse wurden als Sensitivitätsanalysen für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Analysen der prozentualen Anteile der Patienten bei den A1C-Zielen von $< 7{,}0$ % und $< 6{,}5$ % in Woche 24 wurden mit der M&N-Methode durchgeführt, einer bedingungslosen, asymptotischen Methode. Die Analyse wurde durch die Verwendung des Metformin-Stratums für die Gesamtkohorte und keine Stratifizierung für Analysen in den einzelnen Strata stratifiziert. Die Unterschiede in den Anteilen und den relativen

		Risiken werden zusammen mit den entsprechenden 95 %-KI berechnet. Die LOCF-Methode wird verwendet, um festzustellen, ob ein Wert das Ziel erreicht, falls das A1C-Ergebnis in Woche 24 nicht verfügbar ist. **Statistische Methoden für Sicherheitsanalysen** Sicherheitsanalysen wurden mit der Population „alle Patienten wie behandelt“ (All-Patients-as-Treated, APaT) durchgeführt. Die Sicherheit und Verträglichkeit werden durch eine klinische Überprüfung aller relevanten Parameter beurteilt, einschließlich UE, vordefinierter Grenzwerte für Veränderungen (PDLC), Laboruntersuchungen und Vitalzeichen. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse wird einem mehrstufigen Ansatz folgen. Symptomatische Hypoglykämie-UE sind als Ereignisse von Interesse (Ereignisse der Stufe 1) vorab spezifiziert, und diese werden einer inferentiellen Untersuchung auf statistische Signifikanz unterzogen. P-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für Unterschiede zwischen der Behandlung im prozentualen Anteil der Patienten mit Ereignissen werden nach der Miettinen- und Nurminen-Methode (M&N-Methode) berechnet. Andere UE und PDLC in Laborvariablen werden abhängig von der Anzahl der beobachteten Ereignisse als zu Stufe 2 oder Stufe 3 zugehörig klassifiziert. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 erfordert, dass mindestens 4 Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen das UE hatten, und UE, die bei nicht mehr als 3 Patienten in einer Behandlungsgruppe auftreten, gehören zu Stufe 3. Für UE der Stufe 2 werden 95%-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen mit M&N-Methode geliefert, während für Stufe 3 nur zusammenfassende Tabellen geliefert werden. Für die Bewertung der Veränderung der kontinuierlichen Sicherheitsendpunkte gegenüber den Baseline-Werten werden zusammenfassende Statistiken und Plots über die Zeit geliefert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt über verschiedene Untergruppen hinweg in Woche 24 konsistent war, wurde die Schätzung des Behandlungseffekts zwischen den Gruppen (mit einem nominalen 95 %-KI) für den primären Endpunkt geschätzt und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariable aufgetragen: • Baseline-A1C-Werte: > oder ≤ Median; und nach Kategorien: < 8,0 %, ≥ 8,0 % bis < 9,0 %, ≥ 9,0 % bis < 10,0 %, ≥ 10.0 % • Alter: ≤ oder > medianes Alter, und nach Kategorien: < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre • Geschlecht (weiblich; männlich) • BMI (≤ oder > Median) • Dauer des Diabetes (≤ oder > Median)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die	Siehe nachfolgendes Flow-Chart.

	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	Sitagliptin 100 mg: a) 249 b) 248 c) 243 Placebo: a) 249 b) 249 c) 236
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin 100 mg:** Abgebrochen: n = 19 • Unerwünschtes Ereignis: n = 3 • Mangelnde Wirksamkeit: n = 1 • Lost-to-Follow-up: n = 1 • Prüfplanverletzung: n = 1 • Abbruch durch den Patienten: n = 8 • Andere im Prüfplan spezifizierte Kriterien: n = 5 **Placebo:** Abgebrochen: n = 39 • Unerwünschtes Ereignis: n = 7 • Mangelnde Wirksamkeit: n = 0 • Lost-to-Follow-up: n = 1 • Prüfplanverletzung: n = 2 • Abbruch durch den Patienten: n = 15 • Andere im Prüfplan spezifizierte Kriterien: n = 14
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 09. Juli 2012 Datum des Studienabschlusses: 24. Juni 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder	Nicht zutreffend

	beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

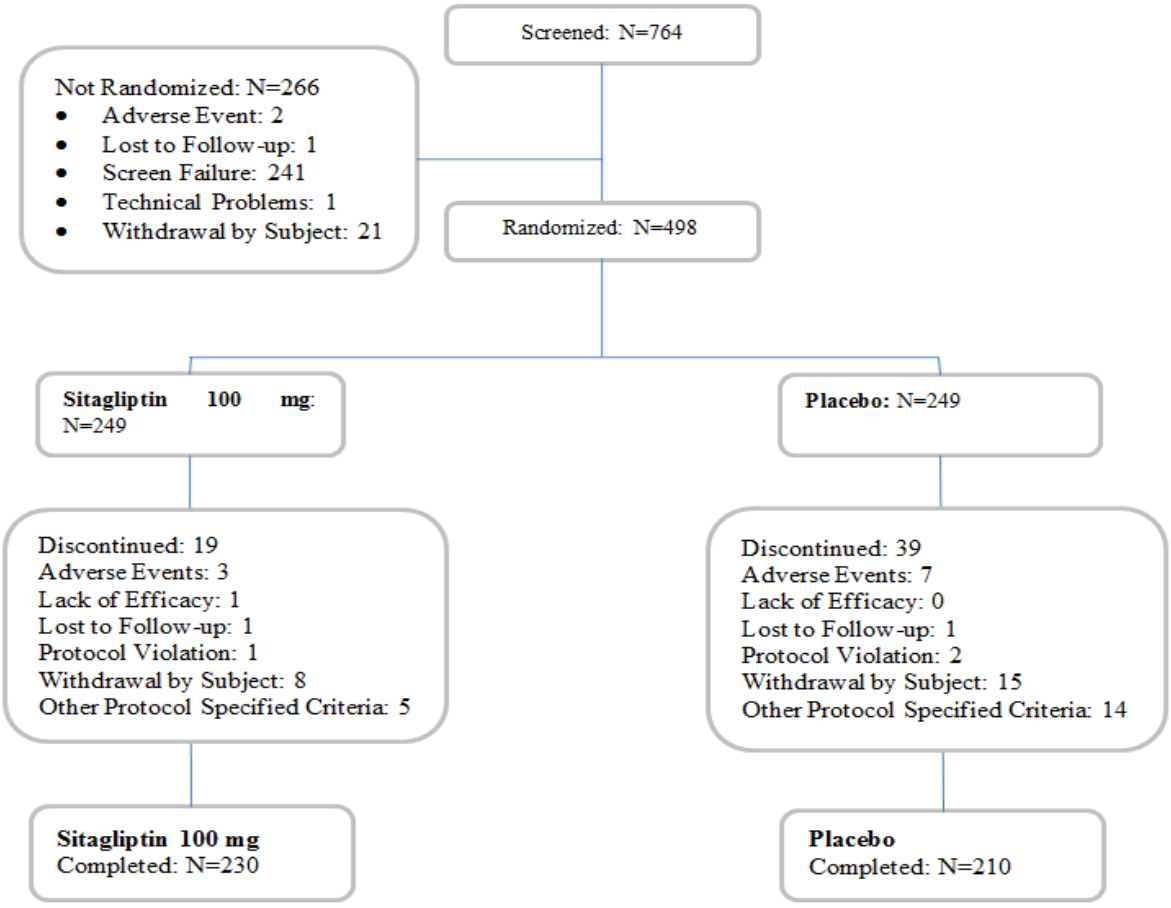


Abbildung 4-52: Flow-Chart zur Studie P253

Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P254

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle mit Insulintherapie, allein oder in Kombination mit Metformin. **Primäre Zielsetzungen:** 1. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. **Sekundäre Zielsetzungen:** 1. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 2. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 3. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie allein nach 24 Wochen. 4. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Insulin-Therapie allein nach 24 Wochen. 5. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Insulin-Therapie in Kombination mit Metformin nach 24 Wochen. 6. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 7. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei Patienten unter Insulin-Therapie allein nach 24 Wochen. 8. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei

		Patienten unter Insulin-Therapie in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. 9. Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf den Anteil der Patienten, die das A1C-Ziel von < 7,0 % mit Insulin, allein oder in Kombination mit Metformin, erreichen, nach 24 Wochen. **Hypothesen:** <u>Primär:</u> Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion des A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin. <u>Sekundär:</u> 1. Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion des A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie in Kombination mit Metformin. 2. Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion der 2-Stunden-PMG bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin. 3.
Methoden		
3	Studiendesign	Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie, die in China durchgeführt wurde. Ungefähr 460 Patienten sollten randomisiert werden.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Randomisierung wurden die Patienten entsprechend ihrer Anwendung von Metformin (mit oder ohne) und der Art des Insulins (vorgemischt versus intermediär/lang wirkend) stratifiziert. Ungefähr 230 Patienten mussten Metformin nehmen, und 230 Patienten durften kein Metformin nehmen. Bei Visite 3/Tag 1 traten Patienten, die Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten, in die 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase ein und wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, um entweder Sitagliptin 100 mg oder passendes Placebo einmal täglich zu erhalten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung 01: Statistische Methoden für Wirksamkeitsanalysen: Eine robuste Regressionsanalyse (RREG) wurde als Teil einer vorspezifizierten Primäranalyse aufgenommen, wenn sich zeigen sollte, dass die Daten keine Normalität aufweisen. Eine gewichtete Anpassung des primären statistischen Modells wurde hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien	**<u>Einschlusskriterien:</u>**

	der Probanden / Patienten	Alle Labormessungen müssen nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 10 Stunden durch das Zentrallabor durchgeführt werden. Bei einem Patienten mit Screeningwerten/-Befunden außerhalb der im Prüfplan beschriebenen Bereiche kann nach Ermessen des Prüfers eine Wiederholungsbestimmung durchgeführt werden. Erfüllt der Wiederholungswert das Kriterium, kann der Patient mit dem Screeningverfahren fortfahren. Nur der spezifische Wert/Befund außerhalb des Bereichs sollte wiederholt werden (nicht das gesamte Panel). Die Patienten müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können. <u>Bei Visite 1/Screening</u> 1. Der Patient hat T2DM, angezeigt durch eine „Ja"-Antwort auf eines der folgenden Kriterien: a. Bei dem Patienten wurde in einem Alter von über 40 Jahren Diabetes diagnostiziert und die Insulintherapie wurde mindestens 3 Jahre nach der Diagnose des Diabetes eingeleitet, ODER b. Der Patient erfüllt nicht das obige Kriterium „1a", hat aber ein Nüchtern-C-Peptid von ≥ 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l). <u>Hinweis:</u> Nur bei Patienten, die nicht das obige Kriterium „1a" erfüllen, sollte der C-Peptid-Spiegel gemessen werden. 2. Der Patient muss bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 79 Jahre alt sein. 3. Der Patient erhält ein stabiles Insulinschema seit ≥ 10 Wochen, allein oder in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag), mit einem der folgenden Insuline (in einer Dosis von mindestens 12 E/Tag) und hat einen A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % bei der Visite 1/Screening-Visite: • Vorgemischtes Insulin (z. B. Novolog 70/30®, Novolin 70/30®, Humalog 75/25® oder Humulin 70/30®), • Intermediär wirksames Insulin (d. h. NPH oder Lente-Insulin), oder • Lang wirksames Insulin (d. h. Glargin, Detemir oder Ultralente). <u>Hinweis:</u> Stabiles Insulinschema ist definiert als alle Tagesdosen innerhalb von 10 % der üblichen verabreichten Dosis (d. h., wenn die übliche Dosis 50 E/Tag beträgt, werden die Dosen von 45 bis 55 E/Tag als stabil angesehen). 4. Der Patient versteht die Studienverfahren, alternative Behandlungsmöglichkeiten und Risiken, die mit der Studie verbunden sind, und erklärt sich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligungserklärung abgibt. 5. Der Patient ist ein Mann oder die Patientin ist eine Frau, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht schwanger wird, was durch das Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien angezeigt wird: a. Der Patient hat kein Fortpflanzungspotenzial. Eine Patientin ohne Fortpflanzungspotenzial ist definiert als eine Patientin, die entweder (1) die natürliche Menopause erreicht hat (definiert als ≥ 12 Monate spontane Amenorrhoe bei Frauen > 45 Jahre oder ≥ 6 Monate spontane Amenorrhoe mit follikelstimulierendem Hormon

		(FSH) im Serum im postmenopausalen Bereich, wie vom Labor bestimmt), oder (2) eine bilaterale Oophorektomie und/oder Hysterektomie hatte, oder mindestens 6 Wochen vor dem Screening eine bilaterale Tubenligatur hatte. b. Der Patient hat Fortpflanzungspotenzial und stimmt zu, abstinent zu bleiben oder innerhalb der voraussichtlichen Dauer der Studie und für 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention eine geeignete Methode zur Empfängnisverhütung zu verwenden (oder durch seinen Partner verwenden zu lassen). Akzeptable Verhütungsmethoden sind: hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar (Intrauterine Device, IUP), Diaphragma mit Spermizid, schwammförmiges Kontrazeptivum, Kondom, Vasektomie. <u>Bei Visite 3/Tag 1 (Randomisierung)</u> 6. Der Patient zeigt während des Run-in der Placebobehandlung eine Compliance von ≥ 85 % (gemessen anhand der Tablettenzählung). **<u>Ausschlusskriterien:</u>** Alle Labormessungen müssen nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 10 Stunden durch das Zentrallabor durchgeführt werden. Bei einem Patienten mit Screeningwerten/-Befunden außerhalb der im Prüfplan beschriebenen Bereiche kann nach Ermessen des Prüfers eine Wiederholungsbestimmung durchgeführt werden. Erfüllt der Wiederholungswert das Kriterium, kann der Patient mit dem Screeningverfahren fortfahren. Nur der spezifische Wert/Befund außerhalb des Bereichs sollte wiederholt werden (nicht das gesamte Panel). Patienten müssen ausgeschlossen werden, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen. <u>Bei Visite 1/Screening</u> Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien 1. Der Patient wurde innerhalb der letzten 12 Wochen nach Visite 1/Screening mit einer anderen AHA-Therapie als dem gemäß Prüfplan erforderlichen Insulin (allein oder mit Metformin) behandelt oder jemals mit einem DPP-4-Inhibitor oder einem Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Mimetikum oder Analogon behandelt. 2. Der Patient wird derzeit täglich (eine oder mehrere Injektionen pro Tag) mit präprandialem kurz- oder schnellwirsamem Insulin (z. B. Aspart, Lispro oder Normalinsulin) behandelt. Hinweis: Patienten, die ein vorgemischtes Insulin (einschließlich eines kurzwirksamen Insulins) verwenden oder gelegentlich (≤ 3 Mal pro Woche) ein kurzwirksames Insulin verwenden, können teilnehmen. 3. Patient hat eine Vorgeschichte von 2 oder mehr Episoden von Hypoglykämie, die zu einem Krampfanfall, Koma oder Bewusstlosigkeit führen, oder der Patient hatte in den letzten 8 Wochen wiederkehrende (≥ 3 Mal pro Woche) Episoden von Hypoglykämie.

		<u>Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen</u> 4. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber Sitagliptin, Insulin oder Metformin (wenn der Patient bei Visite 1/Screening Metformin nimmt) oder eine Kontraindikation gegenüber Sitagliptin, Insulin oder Metformin (wenn der Patient bei Visite 1/Screening Metformin nimmt) basierend auf der Packungsbeilage des Medikaments in China. 5. Der Patient befindet sich in einem Gewichtsabnahmeprogramm und nicht in der Erhaltungsphase oder hat innerhalb von 12 Monaten vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung eine Gewichtsabnahme-Medikation begonnen oder sich einer bariatrischen Operation unterzogen. 6. Der Patient erhält derzeit oder benötigt wahrscheinlich eine Behandlung mit einer verbotenen Medikation. 7. Der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich für ≥ 2 aufeinanderfolgende Wochen eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale oder topische Kortikosteroide sind erlaubt. 8. Der Patient hat sich innerhalb von 4 Wochen vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung einem chirurgischen Eingriff unterzogen oder hat während der Studie eine größere Operation geplant. Hinweis: Ein Patient, der sich innerhalb der 4 Wochen zuvor einer kleineren Operation unterzogen hat und vollständig erholt ist, oder ein Patient, der eine kleinere Operation geplant hat, kann teilnehmen. Kleinere Operation ist definiert als ein chirurgischer Eingriff unter Lokalanästhesie. 9. Der Patient nimmt derzeit an einer Studie teil, oder hat daran teilgenommen, in der er innerhalb der vorherigen 12 Wochen nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ein Prüfpräparat erhalten oder ein in der Erprobung befindliches Medizinprodukt verwendet hat, oder er ist nicht bereit, auf die Teilnahme an einer anderen Studie zu verzichten. Hinweis: Ein Patient, der an einer nichtinterventionellen Studie teilgenommen hat, kann aufgenommen werden. <u>Begleitkrankheit von Organen und Systemen</u> 10. Der Patient hat eine Krankengeschichte von aktiver Lebererkrankung (außer einer nichtalkoholischen Steatose der Leber), einschließlich chronisch aktiver Hepatitis B oder C (beurteilt mittels Krankengeschichte), primärer biliärer Zirrhose oder symptomatischer Gallenblasenerkrankung. 11. Der Patient hatte innerhalb der letzten 3 Monate neue oder sich verschlechternde Zeichen oder Symptome einer koronaren Herzkrankheit oder hatte innerhalb der letzten 3 Monate eines der Folgenden: a) Akutes Koronarsyndrom (z. B. Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina) b) Koronararterienintervention (z. B. Aortokoronarer Bypass [ACB] oder perkutane transluminale Koronarangioplastie [PTCA])

		c) Schlaganfall oder vorübergehende ischämische neurologische Störung 12. Der Patient hat eine Diagnose einer kongestiven Herzinsuffizienz mit Herzstatus der New York Heart Association (NYHA) Klasse III–IV. 13. Der Patient hat einen systolischen Blutdruck ≥ 160 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg und es ist unwahrscheinlich, dass der Blutdruck bei Visite 3/Tag 1 mit einer Anpassung der Antihypertensiva innerhalb dieser Grenzen liegt. Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Der Patient kann die Blutdruckmedikation anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn der Blutdruck nicht mehr die Ausschlusskriterien erfüllt. 14. Der Patient hat das humane Immundefizienzvirus (HIV) gemäß Beurteilung der Krankengeschichte. 15. Der Patient hat eine schwere periphere Gefäßerkrankung (z. B. Claudicatio mit minimaler Aktivität, ein nicht heilendes ischämisches Ulkus oder eine Erkrankung, die wahrscheinlich eine Operation oder eine Angioplastie erfordert). 16. Der Patient wird derzeit wegen Hyperthyreose behandelt oder er erhält eine Schilddrüsenhormontherapie und nimmt seit mindestens 6 Wochen keine stabile Dosis. 17. Der Patient hat eine Krankengeschichte von Malignom ≤ 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mit Ausnahme eines angemessen behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines Zervixkarzinoms in situ. Hinweis: • Ein Patient mit einer Krankengeschichte von Malignom > 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung darf keinen Nachweis einer residuellen oder rezidivierenden Erkrankung haben. • Ein Patient mit einer Krankengeschichte von Melanom, Leukämie, Lymphom oder Nierenzellkarzinom wird ausgeschlossen. 18. Der Patient weist eine klinisch bedeutsame hämatologische Störung (wie aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome, Thrombozytopenie) auf. <u>Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten</u> 19. Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-258. Tabelle 4-258 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Table 9-1
Laboratory Exclusion Criteria

Parameter[1]		Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
For patients on metformin[2]	Creatinine	Male	≥1.4 mg/dL (124 µmol/L)
		Female	≥1.3 mg/dL (115 µmol/L)
	Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (MDRD formula)		<60 mL/min/1.73 m²
For patients NOT on metformin	Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (MDRD formula)		<60 mL/min/1.73 m²
Alanine aminotransferase (ALT)			>2 times upper limit of normal (ULN)
Aspartate aminotransferase (AST)			>2 times ULN
Thyroid-stimulating hormone (TSH)[3]			Outside central laboratory normal range
Hemoglobin		Male	<11 g/dL
		Female	<10 g/dL
Triglycerides (TGs)			>600 mg/dL (6.78 mmol/L)

1 If screening laboratories are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.

2 For patients on open-label metformin, either elevated serum creatinine *or* reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR) (using the Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formula) results in meeting the exclusion criteria.

3 Patients on thyroid hormone replacement therapy must be on a stable dose for at least 6 weeks prior to Visit 1/Screening.

<u>Weitere Kriterien</u>

20. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest.
21. Die Patientin ist schwanger oder stillt oder plant während der Studie schwanger zu werden oder Eizellen zu spenden, einschließlich 14 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels.
22. Der Patient nimmt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Freizeitdrogen oder illegale Drogen oder hat eine aktuelle Vorgeschichte von Drogenmissbrauch. Der Patient konsumiert routinemäßig > 2 alkoholische Getränke pro Tag oder > 14 alkoholische Getränke pro Woche oder betreibt Komatrinken.
    Hinweis:
    - Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 150 ml Wein oder 350 ml Bier oder 50 ml 80-prozentiger Alkohol.
    - Komatrinken ist definiert als ein Muster von 5 oder mehr alkoholischen Drinks (männlich) oder 4 oder mehr alkoholischen Drinks (weiblich) in etwa 2 Stunden.
23. Der Patient hat eine Vorgeschichtlich einer bekannten oder aktuell belegten Erkrankung, Therapie, Laborauffälligkeit oder Vorliegen sonstiger Umstände, die
    - die Teilnahme nicht zum besten Interesse des Patienten macht,
    - die Teilnahme des Patienten über die gesamte Dauer der Studie stören könnte, oder
    - die Ergebnisse dieser Studie stören könnten.
24. Es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an die Studienverfahren hält, Termine einhält oder er plant, während der Studie umzuziehen.

<u>Bei Visite 2/Woche -2</u>

25. Der Patient hat eine klinisch signifikante Elektrokardiogramm-(EKG)-Anomalie, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt.
26. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden entwickelt, eine

		Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborauffälligkeit entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Phase vor der Randomisierung, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt oder die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. <u>Bei Visite 3/Tag 1 (Randomisierung)</u> 27. Der Patient hat eine Fingerstich-Nüchternglukose (FFSG) < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 260 mg/dl (14,4 mmol/l). Hinweis: Wenn der Patient dieses Ausschlusskriterium erfüllt UND der Prüfarzt glaubt, dass der Wert nicht mit den aktuellen selbst überwachten Blutzuckerwerten (SMBG-Werten) des Patienten und dem FPG-Wert bei Visite 2/Woche -2 übereinstimmt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Diese Visite sollte in eine ungeplanten Visite umgewandelt werden, und der Patient sollte innerhalb von 7 Tagen für Visite 3/Tag 1 neu einbestellt werden. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-in-Medikation sollte bei Bedarf ausgegeben werden. Wenn der Patient dieses FFSG-Ausschlusskriterium bei der neu geplanten Visite 3/Tag 1 erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden. 28. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. Hinweis: Urin-Schwangerschaftstest ist erforderlich, bevor die Patientin randomisiert wird. 29. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden entwickelt, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborwert- oder EKG-Abnormität entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Phase vor der Randomisierung, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt oder die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. Hinweis: Wenn ein Patient die Einleitung einer neuen Medikation bei Visite 3/Tag 1 benötigt, sollte die aktuelle Visite in einer ungeplanten Visite geändert und der Patient für eine Visite 3/Tag 1 neu einbestellt werden, der 1 bis 2 Wochen später stattfinden soll. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-in-Medikation sollte bei Bedarf ausgegeben werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	28 Zentren in China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**<u>Sitagliptin 100 mg:</u>** Sitagliptin 100 mg (1 Tablette) einmal täglich für 24 Wochen. 234 Patienten **<u>Placebo:</u>** Passendes Placebo (1 Tablette) einmal täglich für 24 Wochen.

		233 Patienten. Sitagliptin (100 mg) und sein passendes Placebo wurden in verblindeter Form als orale Tabletten geliefert. Als Zusatz zur laufenden offenen Therapie mit stabilen Dosen von Insulin +/- Metformin: • Während der 2-wöchigen Run-in-Phase (Visite 2 bis 3) sollten die Patienten einmal täglich eine Tablette Placebo passend zu Sitagliptin 100 mg einnehmen. • Während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (Visite 3 bis 8) sollten die Patienten einmal täglich eine Tablette Sitagliptin 100 mg oder passendes Placebo einnehmen. 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase Bei Visite 2 wurde die Dosis der einfach verblindeten Prüfintervention nach Abschluss aller Verfahren für die Studienvisite in der Klinik als beaufsichtigte Dosis eingenommen. Die Patienten wurden angewiesen, einmal täglich für zwei Wochen vor der Randomisierung ein einfach verblindetes Placebo einzunehmen. Die Patienten wurden jedoch daran erinnert, am Tag von Visite 3/Tag 1 die Einnahme der einfach verblindeten Prüfintervention und die Morgendosis von offenen antidiabetischen Medikationen zurückzuhalten. Die Patienten wurden auch angewiesen, die Therapie von Diät/Bewegung während der gesamten Studie beizubehalten. 24-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase Die erste Dosis der einfach verblindeten Prüfintervention wurde nach Abschluss aller Verfahren für die Studienvisite in der Klinik als beaufsichtigte Dosis eingenommen. Offenes Metformin (für Patienten, die Metformin einnahmen) wurde nach der Nüchtern-Blutprobenahme und kurz vor der Einnahme der Standardmahlzeit für den Mahlzeittoleranztest (MTT) eingenommen. Die Patienten wurden angewiesen, die Dosis der doppelblinden Medikation einmal täglich während der Studie zu nehmen. Die Patienten wurden auch daran erinnert, am Tag der Studienvisiten die Einnahme der doppelblinden Prüfintervention und die Morgendosis von offenen antidiabetischen Medikationen zurückzuhalten. Am Tag vor den Studienvisiten wurden die Patienten kontaktiert und angewiesen, die Prüfintervention (einschließlich der verblindeten Prüfintervention und der Morgendosis von offenem Insulin und offenem Metformin) am Tag der Studienvisite zurückzuhalten. Die Patienten wurden angewiesen, die doppelblinden Prüfinterventionen und offenes Insulin und/oder Metformin erst nach der Entnahme der Nüchtern-Blutproben einzunehmen. Die Patienten sollten weiterhin ihre nicht-Prüfinterventionen gemäß den Anweisungen ihres Arztes einnehmen. Die letzte Dosis von doppelblindem Sitagliptin oder passendem Placebo wurde in der Klinik als beaufsichtigte Dosis eingenommen, nachdem die Nüchtern-Blutproben entnommen worden waren und 30 Minuten vor der

		Einnahme der Standardmahlzeit für den MTT. Offenes Metformin wurde nach der Nüchtern-Blutprobenahme und kurz vor der Einnahme der Standardmahlzeit für den MTT eingenommen. <u>Insulin- und Metforminschema</u> Die Dosen von Insulin und Metformin (für Patienten, die Metformin erhielten) sollten von Visite 1/Screening bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase stabil bleiben, es sei denn, der Patient erfüllte die Kriterien für Notfallmedikation oder es war eine Abdosierung des Insulins erforderlich, um eine Hypoglykämie zu vermeiden (siehe unten). Offenes Insulin und Metformin sollten so verabreicht werden, wie es in der chinesischen Fachinformation empfohlen wird. Eine Abdosierung des Insulins konnte durchgeführt werden, wenn ein Patient eine unerklärliche (d. h. nicht durch verpasste Mahlzeit, übermäßige körperliche Aktivität usw.) Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch) hatte oder wenn der Patient basierend auf der Überprüfung der SMBG-Werte des Patienten durch den Prüfarzt als hypoglykämiegefährdet angesehen wurde. Wenn diese Kriterien erfüllt wurden, sollte der Prüfarzt die Insulindosis um mindestens 2 bis 4 E pro Tag reduzieren, bis der Patient vom Prüfarzt nicht mehr als hypoglykämiegefährdet eingestuft wurde. Wenn der Patient bei dieser reduzierten Dosis weiter hypoglykämische Episoden hatte, sollte er auf einen Abbruch der Studie hin beurteilt werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Zielsetzungen und Hypothesen</u>** Bei Patienten in China mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (A1C ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %): **<u>Primär:</u>** (1) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion des A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin. (2) Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. **<u>Sekundär:</u>** (1) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo

		auf A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion des A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie in Kombination mit Metformin. (2) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. Hypothese: Nach 24 Wochen bewirkt die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo eine größere Reduktion der 2-Stunden-PMG bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin. (3) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf A1C bei Patienten unter Insulin-Therapie allein nach 24 Wochen. (4) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Insulin-Therapie allein nach 24 Wochen. (5) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) bei Patienten unter Insulin-Therapie in Kombination mit Metformin nach 24 Wochen. (6) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei Patienten unter Insulin-Therapie, allein oder in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. (7) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei Patienten unter Insulin-Therapie allein nach 24 Wochen. (8) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf FPG bei Patienten unter Insulin-Therapie in Kombination mit Metformin, nach 24 Wochen. (9) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Placebo auf den Anteil der Patienten, die das A1C-Ziel von < 7,0 % mit Insulin, allein oder in Kombination mit Metformin, erreichen, nach 24 Wochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Es gab keine Änderung der Ziele nach Beginn der Studie.

	Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In diese Studie wurden ungefähr 460 Patienten im Verhältnis 1 : 1 zwischen der Sitagliptin- und Placebogruppe randomisiert. Es wurde erwartet, dass 200 Patienten pro Gruppe für die Analyse der Primärhypothese zur Verfügung stehen (wodurch Abbrüche der Studienteilnahme durch den Patienten ohne Erfassung einer Messung nach Randomisierung ermöglicht werden). Basierend auf einer Standardabweichung (SD) von 0,9 % hat diese Stichprobengröße eine statistische Power von 90 %, um einen Unterschied von 0,29 % in der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber den Baseline-Werten den Behandlungsgruppen nachzuweisen (zweiseitiger Test, $\alpha = 0,05$).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Zuordnungsnummer wurde mit einem computergenerierten Zuordnungsplan durchgeführt. Die Zuteilung des Stratums und die Randomisierung erfolgten mit einem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS). Den Patienten wurde eine einzige Zuteilungsnummer zugewiesen, mit der die Patienten für alle Verfahren, die während der doppelblinden Behandlung durchgeführt wurden, identifiziert wurden (Visite 3/Tag 1 bis Visite 8/Woche 24). Einem einzelnen Patienten konnte nicht mehr als 1 Zuordnungsnummer zugewiesen werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Visite 3/Tag 1 wurden die Patienten des entsprechenden Stratums basierend auf der Verwendung von Metformin (Einnahme oder keine Einnahme von Metformin) zugeteilt und randomisiert. Die Zuteilung des Stratums und die Randomisierung erfolgten mit einem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die Zuteilung des Stratums und die Randomisierung erfolgten mit einem interaktiven Sprachbeantwortungssystem (IVRS). Den Patienten wurde eine einzige Zuteilungsnummer zugewiesen, mit der die Patienten für alle Verfahren, die während der doppelblinden Behandlung durchgeführt wurden, identifiziert wurden (Visite 3/Tag 1 bis Visite 8/Woche 24).

	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Einem einzelnen Patienten konnte nicht mehr als 1 Zuordnungsnummer zugewiesen werden. Das IVRS wurde verwendet, um Patienten zu entblinden und die Identität des Medikaments zu demaskieren. Der Sponsor oder sein Vertreter stellte zusammen mit dem klinischen Material keinen Decodierungsschlüssel für die Entblindung zur Verfügung. Informationen zur Medikamentenidentifikation waren NUR zu demaskieren, wenn dies für das Wohlergehen des Patienten notwendig war. Es wurde jede Anstrengung unternommen, den Patienten nicht zu entblinden, wenn es nicht notwendig war. Die Prüfärzte wurden angewiesen, den Clinical Research Associate (CRA) vor der Entblindung zu kontaktieren und jede Entblindung, die am Prüfzentrum stattfand, zu dokumentieren.
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?	Der randomisierte Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung wurde von einem externen Anbieter erstellt und durch ein interaktives Sprachbeantwortungssystem (IVRS) implementiert. Das Studienpersonal hatte Zugang zum IVRS, um Patienten zuzuordnen, den Patienten Medikamente zuzuweisen und die Verteilung von klinischem Material zu managen. Jeder Person, die auf das IVRS zugreift, muss eine individuelle, eindeutige PIN zugewiesen werden. Die Personen dürfen nur ihre zugewiesene PIN für den Zugriff auf das System verwenden, und sie dürfen ihre zugewiesene PIN niemandem mitteilen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie, die in China durchgeführt wurde. Die Studie umfasste eine 1-wöchige Screeningphase (Visite 1 bis 2), eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase (Visite 2 bis 3) und eine 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (Visite 3 bis 8). Diese Studie wurde als doppelblinde Studie mit internen Verblindungsverfahren durchgeführt. Die offizielle, endgültige Datenbank sollte erst nach einer medizinisch-wissenschaftlichen Überprüfung und der Deklarierung der Daten als endgültig und vollständig entblindet werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sitagliptin (100 mg) und sein passendes Placebo wurden in verblindeter Form als orale Tabletten geliefert.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalysen** Tabelle 4-259: Wirksamkeitsendpunkte

Primary Endpoint
• Change from baseline in A1C at Week 24 (overall cohort)
Secondary Endpoints
• Change from baseline in A1C at Week (insulin in combination with metformin stratum) • Change from baseline in 2-hr PMG at Week 24 (overall cohort)
Other Endpoints
• Change from baseline in FPG at Week 24 (overall cohort) • Change from baseline in A1C, FPG, or 2-hr PMG at Week 24 (strata†) • A1C Goal <7.0% at Week 24 (overall cohort and strata†) • Time to rescue (overall cohort and strata†) • Percent change from baseline in Total cholesterol, LDL-C, HDL-C, or non-HDLC at Week 24 (overall cohort and strata†) • Percent change from baseline in TGs at Week 24 (overall cohort and strata†)
† Strata: patients on insulin alone for A1C; patients on insulin alone or patients on insulin in combination with metformin for all other endpoints 2-hr PMG=2 hour post meal glucose; FPG=fasting plasma glucose; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; TGs=triglycerides

Um die primäre Hypothese zu untersuchen, wurde die Veränderung des A1C in Woche 24 gegenüber den Baseline-Werten unter Verwendung eines Kovarianzanalyse (ANCOVA)-Modells analysiert. Das ANCOVA-Modell kontrolliert die Behandlung, das Metformin-Stratum (Einnahme von Metformin in Kombination mit Insulin oder Einnahme einer Insulin-Monotherapie), die Art des Insulins (vorgemischt oder intermediär/lang wirksam) und den A1C-Baseline-Wert. Die primäre Hypothese bezüglich der Überlegenheit von Sitagliptin verglichen mit Placebo bei der A1C-Senkung wurde durch den geschätzten Behandlungsunterschied im Rahmen des ANCOVA-Modells beurteilt.

Die obige ANCOVA-Analysemethode basiert auf der Annahme, dass modellbasierte Residuen einer Normalverteilung folgen. Für hochgradig nicht-normale Residuen ($p < 0,001$) wurde die Primäranalyse für obige Parameter mit einem robusten Regressionsansatz (RREG) durchgeführt.

Die Hauptbeurteilung der glykämischen Wirksamkeit von Sitagliptin basierte auf der Prüfung der primären Hypothese der Veränderung des A1C gegenüber den Baseline-Werten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (d. h. die Studie wurde nur dann für positiv erklärt, wenn die primäre Hypothese statistisch signifikant ist [$p < 0,05$, zweiseitig]). Wenn, und nur wenn der Test der Primärhypothese erfolgreich ist, wurden die Sekundärhypothesen mit $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) getestet und in der Reihenfolge der A1C-Veränderung gegenüber den Baseline-Werten in Woche 24 bei Patienten unter Insulin in Kombination mit Metformin gefolgt von der 2-stündigen PMG-Änderung gegenüber den Baseline-Werten in Woche 24 in der Gesamtkohorte priorisiert.

Die primäre Population für alle Wirksamkeitsvariablen ist das vollständige Analyseset (Full-Analysis-Set, FAS), das aus allen Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studientherapie erhalten hatten, eine Baseline-Messung und mindestens eine Messung nach Randomisierung hatten. Der primäre Ansatz zur Handhabung fehlender

		Daten ist die Einzelimputation via Last-Observation-Carried-Forward(LOCF)-Methode. **Sicherheitsanalysen** Sicherheitsanalysen wurden mit der Population „alle Patienten wie behandelt“ (All-Patients-as-Treated, APaT) durchgeführt. Die Sicherheit und Verträglichkeit werden durch eine klinische Überprüfung aller relevanten Parameter beurteilt, einschließlich UE, vordefinierter Grenzwerte für Veränderungen (PDLC), Laboruntersuchungen und Vitalzeichen. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse folgte einem mehrstufigen Ansatz. Symptomatische Hypoglykämie-UE sind als Ereignisse von Interesse (Ereignisse der Stufe 1) vorab spezifiziert, und diese werden einer inferentiellen Untersuchung auf statistische Signifikanz unterzogen. P-Werte und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für Unterschiede zwischen der Behandlung im prozentualen Anteil der Patienten mit Ereignissen werden nach der Miettinen- und Nurminen-Methode (M&N-Methode) berechnet. Andere UE und PDLC in Laborvariablen werden abhängig von der Anzahl der beobachteten Ereignisse als „Stufe 2“ oder „Stufe 3“ klassifiziert. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 erfordert, dass mindestens 4 Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen das UE hatten. UE, die bei nicht mehr als 3 Patienten in einer Behandlungsgruppe auftreten, gehören zu Stufe 3. Für UE der Stufe 2 werden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen mittels M&N-Methode geliefert, während für Stufe 3 nur zusammenfassende Tabellen erstellt werden. Für die Bewertung der Veränderung der kontinuierlichen Sicherheitsendpunkte gegenüber den Baseline-Werten werden zusammenfassende Statistiken und Plots über die Zeit erstellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt über verschiedene Untergruppen hinweg konsistent war, wurde die Schätzung des Behandlungseffekts zwischen den Gruppen (mit einem nominalen 95 %-KI) für den primären Endpunkt geschätzt und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariable aufgetragen: • Baseline-A1C-Werte: > oder ≤ Median; und nach Kategorien: < 8,0 %, ≥ 8,0 % bis < 9,0 %, ≥ 9,0 % bis < 10,0 %, ≥ 10.0 %) • Alter: ≤ oder > medianes Alter, und nach Kategorien: < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre • Geschlecht (weiblich; männlich) • BMI (≤ oder > Median) • Dauer des Diabetes (≤ oder > Median) • Die Art des Insulins bei Visite 1/Screening: mit vorgemischtem Insulin oder mittel-/lang wirkendem Insulin.
Resultate		

13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachfolgendes Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Sitagliptin**: a) 234 b) 234 c) 223 **Placebo**: a) 233 b) 233 c) 219
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin:** Abgebrochen: n = 17 Unerwünschte Ereignisse: n = 4 Mangelnde Wirksamkeit: n = 0 Lost-to-Follow-up: n = 0 Prüfplanverletzung: n = 4 Abbruch durch den Patienten: n = 7 Andere im Prüfplan spezifizierte Kriterien: n = 2 **Placebo:** Abgebrochen: n = 16 Unerwünschte Ereignisse: n = 3 Mangelnde Wirksamkeit: n = 2 Lost-to-Follow-up: n = 1 Prüfplanverletzung: n = 1 Abbruch durch den Patienten: n = 5 Andere im Prüfplan spezifizierte Kriterien: n = 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten	Datum des Studienbeginns: 18. Juli 2012 Datum des Studienabschlusses: 25. Juni 2014

	und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

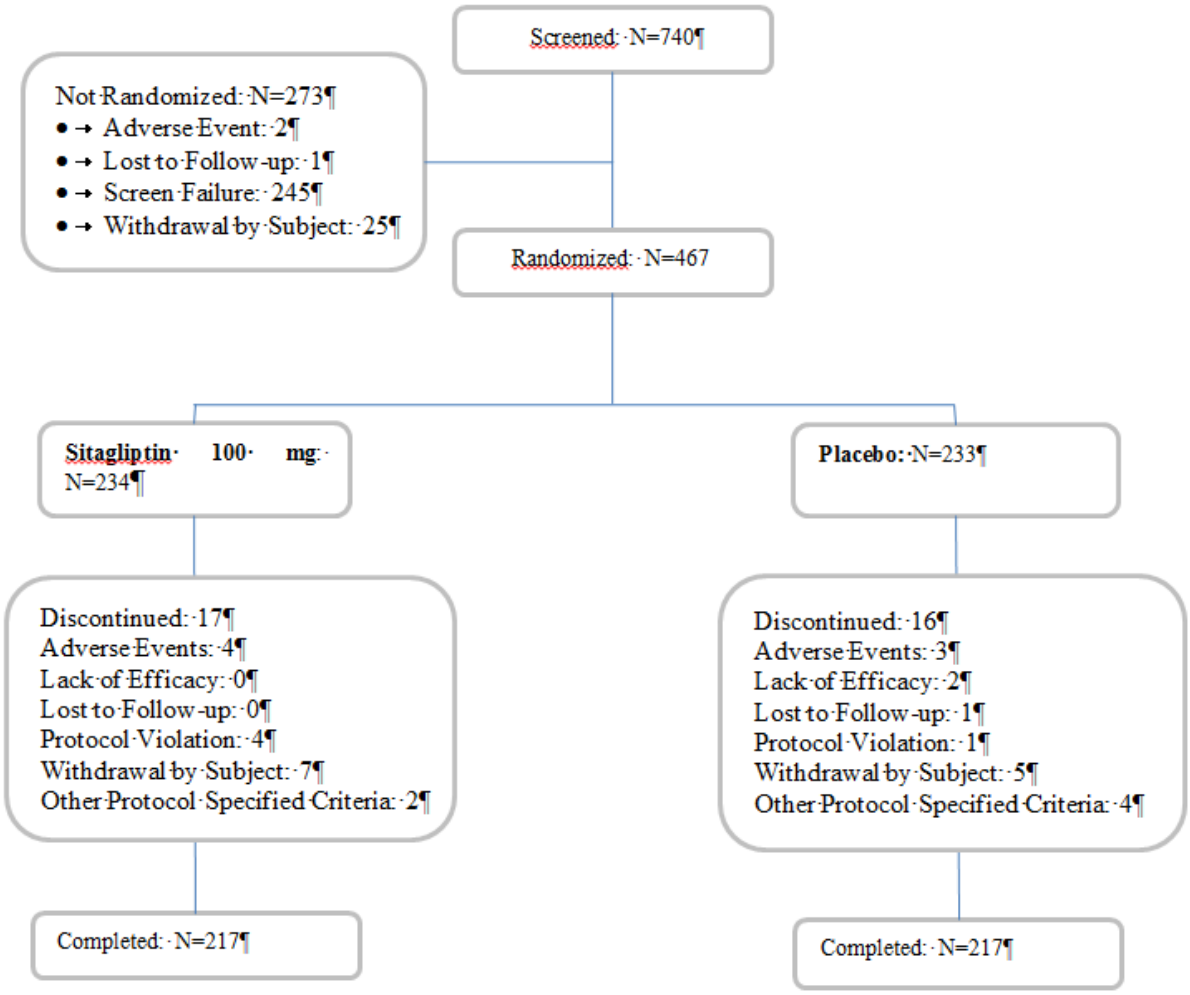


Abbildung 4-53: Flow-Chart zur Studie P254

Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P260

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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Allgemeine Protokoll-Amendment 4): - Hinzufügen eines neuen Wirksamkeitsendpunktes (Verhältnis von HbA1c zu Insulin) und deren Auswertungsstrategie Begründung: Anpassung in den geplanten Analysen - Weitere geringfügige Korrekturen und Klarstellungen Länder-spezifisches Protokoll-Amendment 5): - Anpassung der Länder-spezifischen Protokolle
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien zu Visite 1:** - Gesicherte Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus - Patient hat eines der folgenden Kriterien: - Patienten erhielt die Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 40 Jahren oder später und die Insulintherapie wurde mindestens 3 Jahre nach dieser Diagnose initiiert - Patienten hat obiges Kriterium A nicht erfüllt, hat aber im nüchternen Zustand eine C-Peptid Wert von >0,7 ng/mL - Patient ist ≥ 18 und ≤ 80 Jahre alt (in Indien: ≥ 18 und ≤ 65 Jahre alt) - Patienten erhält seit ≥ 10 Monaten eine stabile Insulintherapie ± Metformin (≥1.500 mg/Tag) ± Sulfonylharnstoff mit einem der folgenden Insuline (mindestens 15 U/Tag und maximal 150 U/Tag) und hat zu Visite 1 einen HbA1c-Wert von ≥ 7,5% und ≤ 11,0% (für Patienten ohne Sulfonylharnstoff) bzw. einen HbA1c-Wert von ≥ 7,0% und ≤ 10,0% (für Patienten mit Sulfonylharnstoff) - Mischinsulin (pre-mixed) mit einem Anteil mindestens 70% an Basal-Insulin ein- oder zweimal täglich oder - Kurzwirksame Insuline ein- oder zweimal täglich - Langwirksame Insuline ein- oder zweimal täglich - Patient versteht den Studienablauf, wurde auf verfügbare Behandlungsalternativen hingewiesen, versteht die Risiken und nimmt freiwillig an der Studie teil (Einwilligungserklärung wurde unterschrieben) - Pateinten ist männlich oder weiblich mit folgenden Kriterien: - Patientin ist nicht fortpflanzungsfähig - Patienten im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, eine Verhütungsmethode zu verwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden **Einschlusskriterien zur Visite 4 (Randomisierung):** - Patienten hat während der Run-in-Phase eine Compliance von ≥85% **Ausschlusskriterien zu Visite 1:** - Behandlung mit einem DPP4-Inhinitor, einem Thiazolidinedione

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder einem GLP-1 Analoga innerhalb der letzten 12 Wochen - Präprandiale Insulintherapie oder Behandlung mit einem schnell wirksamen Insulin - Symptomatische Hyperglykämie, die nach Meinung des Prüfarztes eine sofortige antihyperglykämische Behandlung notwendig macht - Vorgeschichte von 2 oder mehr Hypoglykämien, die einen Krampfanfall, Koma oder eine Bewusstlosigkeit zur Folge hatten oder Patienten hatten mindestens 3 Hypoglykämien pro Woche in den letzten 8 Wochen - Vorangegangene Ketoazidose - Patient ist nach Beurteilung des Prüfarztes nicht geeignet oder Patienten willigt nicht ein, das Ziel einen Nüchternblutzucker von 72 – 100 mg/dL [4,0 – 5,6 mmol/L] zu erreichen **Ausschlusskriterien, die bestimmte Behandlungen erfordern:** - Bekannte Allergie oder eine Unverträglichkeit gegenüber Sitagliptin, Insulin, Metformin oder eine Kontraindikation gegenüber Sitagliptin, Insulin oder Metformin (basierend auf der Zulassung der einzelnen Länder) - Patient benötigt an 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Wochen Behandlungen mit Corticosteroide - Operativer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen bevor Studieneinschluss oder Planung einer größeren Operation während der Studie - Teilnahme an einer anderen experimentellen klinischen Prüfung - Teilnahme an einem Diätprogramm, Einnahme von gewichtsreduzierender Medikation oder Durchführung eines chirurgischer Eingriffs zur Gewichtsreduktion innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn - Behandlung gegen Schilddrüsenüberfunktion oder Behandlung mit Schilddrüsenhormonen **Ausschlusskriterien, die bestimmte Begleiterkrankungen betreffen:** - Aktive Lebererkrankungen - Symptome oder Verschlimmerung von Symptomen einer koronaren Herzerkrankung oder eine kongestive Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Monate oder folgende Beschwerden - Akutes koronares Syndrom (z.B. Myokardinfarkt) - Eingriff an den Herzkranzgefäßen -Schlaganfall oder transitorische ischämische neurologische Erkrankung - Systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck ≥90 mmHg - HIV-Infektion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Schwere peripher arteriosklerotische Gefäßerkrankung - Klinisch relevante hämatologische Erkrankung - Bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre **Ausschlusskriterien, die auf abnormen Laborwerten basieren:** - eGFR < 60 mL/min/1,73 m² - Für Patienten mit einer Metformin-Behandlung: Serumkreatinin ≥1,4 mg/dL für Männer und ≥1,3 mg/dL für Frauen - Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2,0 X Obergrenze des Normalwertes - Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2,0 X Obergrenze des Normalwertes - Schilddrüsenwerte (TSH-Werte) sind außerhalb des normalen Bereichs - Hämoglobin < 12,0 g/dL für Männer und < 11,0 g/dL für Frauen - Triglyzeride > 600 mg/dL **Andere Ausschlusskriterien**: - Positiver Schwangerschaftstest - Schwanger, stillend oder geplante Schwangerschaft - Drogenmissbrauch - Nachweis einer Verfassung, einer Therapie, einer Laborabnormität oder anderer Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt, nicht im besten Interesse des Patienten ist, die Ergebnisse der Studie verfälscht oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Studie beeinträchtigt - Patient ist wahrscheinlich nicht in der Lage dem Studienprotokoll zu folgen, Termine einzuhalten oder plant während der Studien umzuziehen - Behandlung oder geplante Behandlung mit in der Studien nicht erlaubten Medikamenten **Ausschlusskriterien zu Visite 3** - Klinisch signifikantes ECG.Ergebnis während der Run-in Phase, das nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt - FPG < 130 mg/dL oder > 270 mg/dL - Medizinische Verfassung, Laborabnormität, Bedarf an neuer Medikation oder anderer Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes ein bereits dargestelltes Aussschlusskriterium beschreibt oder ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt. **Ausschlusskriterien zu Visite 4 (Randomisierung):** - FFSG < 130 mg/dL oder > 270 mg/dL - Positiver Schwangerschaftstest - Medizinische Verfassung, Laborabnormität, Bedarf an neuer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikation oder anderer Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes ein bereits dargestelltes Aussschlusskriterium beschreibt oder ein Risiko für den Patient in der Studie darstellt. -
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	127 Studienzentren verteilt auf der ganzen Welt: Asiatisch-Pazifischer Raum (12 Zentren), Europa (55 Zentren), Mittlerer Osten (4 Zentren), Südafrika (4 Zentren), Lateinamerika (18 Zentren), Nordamerika (34 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionsarm:** - Sitagliptin 100 mg QD oral - Falls der Patient bereits vor Studieneinschluss eine stabile Dosis Metformin nahm, setzte er diese Behandlung fort. - Falls der Patient bereits zu Studieneinschluss Insulin glargin nahm, setzte er diese Behandlung fort; falls der Patient zu Studieneinschluss ein anderes Insulin nshm, wechselte er zu Insulin glargin während der Dauer der Studie. **Kontrollarm:** - Placebo 100 mg QD oral - Falls der Patient bereits vor Studieneinschluss eine stabile Dosis Metformin nahm, setzte er diese Behandlung fort. - Falls der Patient bereits zu Studieneinschluss Insulin glargin nahm, setzte er diese Behandlung fort; falls der Patient zu Studieneinschluss ein anderes Insulin nahm, wechselte er zu Insulin glargin während der Dauer der Studie.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien**: • Veränderung der täglichen Insulindosis in IU in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert • Analyse unerwünschter Ereignisse **Sekundäre Wirksamkeitskriterien:** - Veränderung des HbA1c in % zu Woche 24 - Veränderung des FPG in mg/dL zu Woche 24 - Gewichtsveränderung zu Woche 24 - Anteil der Patienten mit einem Nüchtern-Blutzuckerwert von 72 – 100 mg/dL - Zeit bis zum ersten Erreichen des Nüchtern-Blutzuckerwert von 72 – 100 mg/dL **Weitere Wirksamkeitskriterien:** - HbA1c-Insulin-Verhältnis in % pro IU zu Woche 24

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins oder des Non-HDL-Cholesterins in mg/dL zu Woche 24 - Prozentuale Veränderung der Triglyceriden in mg/dL zu Woche 24 **<u>Sicherheitsendpunkte:</u>** Mehrstufiger Ansatz für die Analyse der unerwünschte Ereignisse **Tier 1:** - Symptomatische Hypoglykämien **Tier 2:** - Unerwünschte Ereignisse - Spezifische unerwünschte Ereignisse (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen), SOCs, spezifische bestätigte kardiovaskuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, PDLCs (Pre-Definied Limit of Change) - Hypoglykämien (symptomatisch und asymptomatisch) - Schwere Hypoglykämien - Gewichtsveränderung zu Woche 24 **Tier 3:** - Alle Endpunkte von Tier 2 mit einer Inzidenz < 4 - Zusätzliche Analyse von Hypoglykämien - Veränderung zum Ausgangswert-Ergebnis (Labor, Vitalparameter **Angemessenheit der Messbarkeit der Endpunkte:** Studienendpunkte wurden definiert basierend auf klinischen Standards, regulatorischen Dokumenten und historischen Studien. Q**ualitätssicherung der Daten:** Klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienstart.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte Fallzahl betrug 300 Patienten pro Studienarm. Die Fallzahlberechnung basierte auf folgenden Annahmen - Sitagliptin ist Placebo im primären Endpunkt überlegen - 95% der randomisierten Patienten (285 pro Arm) sind für die primäre Analyse geeignet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Behandlungsunterschied: 10 IU/Tag - Standardabweichung: 35 IU/Tag - zweiseitiger Test mit Irrtumswahrscheinlichkeit ($\alpha = 0,05$) - Bei einer Fallzahl von 600 Patienten und einem Behandlungsunterschied von 10 IU zwischen Sitagliptin und Placebo beträgt die Power 90%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt. Gründe, die für den Patienten zum Studienabbruch führten: - Widerruf der Einwilligungserklärung - Schwere Hypoglykämien - Hyperglykämien - Erhöhung der AST und/oder ALT-Werte - Veränderung der Nierenfunktion - Bedarf eines nicht in der Studie vorgesehenen Medikaments - Verfassung, die eine Kontraindikation gegen Sitagliptin, Insulin glargin oder Metformin nach sich zieht - Schwangerschaft - Jeder medizinischer Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderung des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Erstellung des computer-generierten Allokationsplans für die Zuteilung der Behandlung lag in der Verantwortung des Sponsors.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach - Einnahme von Sulfonylharnstoff (ja/nein) - Einnahme von Metformin (ja/nein) mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),	Zuteilung zur Studienmedikation wurde mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) unabhängig und zentral durchgeführt. Dieses System teilte jedem geeigneten Patienten einmalig eine eindeutige Nummer zu. Damit konnte dann das Studienmedikament doppeltblind dem Patienten ausgehändigt werden. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Biostatistik-Abteilung des Sponsors generierte den randomisierten Allokationsplan für die Behandlungszuteilung. Die Randomisierung fand mit Hilfe des IVRS (unabhängig und zentral) für alle Patienten, die die Einschlusskriterien zu Visite 1 erfüllten, statt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a.) ja b.) ja c.) ja Die Randomisierung wurde durch das IVRS durchgeführt, die Prüfärzte stellten die verblindete Studienmedikation den Patienten zur Verfügung. Die Studienmedikation war identisch.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo mit identischem Aussehen wie die Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** Veränderung der Insulindosis in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert - Analysepopulation: FAS-Population - Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95%-KI und p-Wert basierend auf dem cLDA Modell kontrolliert für Behandlung, Metformin-Einnahme und dem Interaktionsterm aus Zeit und Behandlung-Arm **Sekundäre Endpunkte:** Veränderung der stetigen Parameter - Analysepopulation: FAS-Population

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Mit Ausnahme der Analyse der Triglyceride: Verwendung der gleichen statischen Methode wie beim primären Endpunkt - Für die Analyse der Triglyceride: Schätzung des Behandlungsunterschied und zugehöriges 95%-KI basierend auf einer nicht-parametrischen ANCOVA Zeit bis zum ersten Erreichen des Nüchtern-Blutzuckerwert von 72 – 100 mg/dL - Analysepopulation: FAS-Population - Berechnung der Zeit bis zum ersten Erreichen des Nüchtern-Blutzuckerwert basierend auf dem Kaplan-Meier Schätzer Anteil der Patienten mit einem Nüchtern-Blutzuckerwert von 72 – 100 mg/dL - Analysepopulation: FAS-Population - Schätzung des Behandlungsunterschied basierend auf einem ANCOVA-Modell für wiederholte Messungen **Sicherheitsendpunkte** - Analysepopulation: APaT-Population - Tier1: Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95%-KI und p-Wert basierend auf der Miettinen and Nurinem Methode und ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Metform-Behandlung wurde zusätzlich noch durchgeführt. - Tier 2: 95%- Behandlungsunterschied und dazugehöriges 95%-KI und p-Wert basierend auf der Miettinen and Nurinem Methode - Tier 3: Deskriptive Auswertung
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Subgruppenanalysen für die Studie waren geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-54**Error! Reference source not found.**
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	**Sitagliptin 100 mg QD** a) 330 b) 329 c) 329 **Placebo 100 mg QD** a) 330 b) 329

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) 329
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Behandlungsgruppe Sitagliptin (N=330)** - UE (N=7) - Tod (N=2) - Fehlende Wirksamkeit t (N=0) - Lost to Follow-up (N=4) - Non-Compliance (N=3) - Andere Gründe (N=8) - Entscheidung des Prüfarztes (N=2) - Verletzung des Prüfplans (N=1) - Widerruf der Einwilligung (N=7) - Screening-Fehler (N=1) **Behandlungsgruppe Placebo (N=330)** - UE (N=6) - Tod (N=1) - Fehlende Wirksamkeit (N=2) - Lost to Follow-up (N=3) - Non-Compliance (N=0) - Andere Gründe (N=4) - Entscheidung des Prüfarztes (N=5) - Verletzung des Prüfplans (N=3) - Widerruf der Einwilligung (N=2) - Screening-Fehler (N=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 16.01.2012 in die Studie eingeschlossen. Am 07.06.2013 verließ der letzte Patient die Studie.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Varianzanalyse; APaT: All Patients as Treated; cLDA: constrained longitudinal data analysis; FPG: Nüchtern-Plasmaglukose; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; FFSG fasting fingerstick glucose; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IVRS: Interaktives Voice Response

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
System; IU: internationale Einheit; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; PP: Per-Protocol; QD: einmal täglich; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

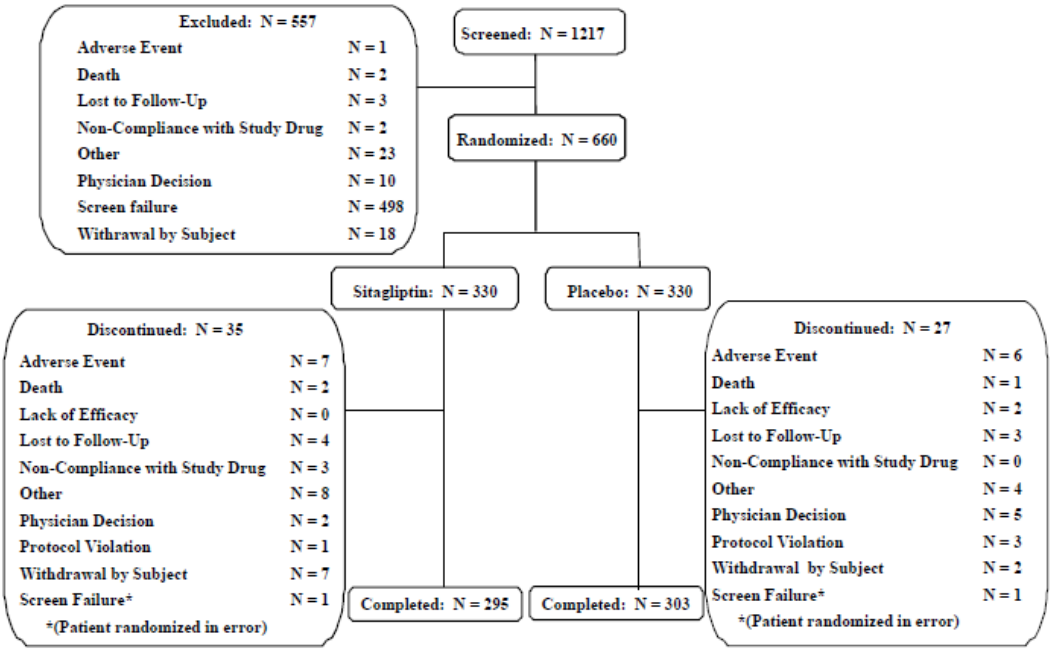


Abbildung 4-54: Flow-Chart zur Studie P260

Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P266

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen:** Primär: (1) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf Hämoglobin A1C (A1C). (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-0431D. Sekundär: Nach 16 Behandlungswochen: (1) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Simvastatin allein auf A1C. (2) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf Ldl-C. (3) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Simvastatin allein auf Ldl-C. (4) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG). (5) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Simvastatin allein auf FPG. (6) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf den Anteil der Patienten, die nach 16 Behandlungswochen die glykämischen Ziele (A1C < 7,0 %) erreichten. (7) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (Apo B), nicht-High Density Lipoprotein-Cholesterin (non-Hdl-C), Triglyceride (TG), Verly Low Density Lipoprotein-Cholesterin (VLdl-C) und High Density Lipoprotein-Cholesterin (Hdl-C). (8) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Simvastatin allein auf A1C bei Patienten mit Baseline-A1C > oder ≤ Median. **Hypothesen:** Primär: (1) Die mittlere Veränderung des A1C gegenüber der Baseline ist bei Patienten, die mit MK-0431D behandelt werden, im Vergleich zu Sitagliptin allein nach 16 Wochen nicht unterlegen. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) der Behandlungswirkung (MK-0431D minus Sitagliptin allein) < 0,3 % ist. Sekundär: Nach 16 Behandlungswochen: (1) MK-0431D reduziert den A1C gegenüber der Baseline mehr als

		Simvastatin allein. (2) MK-0431D senkt das Ldl-C gegenüber der Baseline mehr als Sitagliptin allein.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Die Studie wird bis zu 19 Wochen dauern. Dazu gehören eine 1-wöchige Screeningphase (Visite 1 bis 2), eine 2-wöchige Placebo-Run-in-Phase (Visite 2 bis 3) und eine 16-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (Visite 3 bis 5). Diese Studie umfasst Patienten mit T2DM, die eine stabile Dosis Metformin erhalten (für mindestens 10 Wochen vor Visite 1/Screening-Visite [12 Wochen vor der Randomisierung]), eine unzureichende Blutzuckerkontrolle haben und sich nicht in einer lipidsenkenden Therapie befinden (mindestens 6 Wochen vor Visite 1/Screening-Visite). Patienten, die alle anderen Aufnahmekriterien erfüllen, sind geeignet, an der 2-wöchigen, einfach verblindeten Run-in-Phase bei Visite 2/Woche –2 teilzunehmen. Bei Visite 3/Tag 1 werden Patienten, die alle Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllen, in die doppelblinde Behandlungsphase aufgenommen. Während der doppelblinden Behandlungsphase bleiben die Patienten bei ihrer stabilen Metformindosis von vor dem Screening. Die Patienten werden in einem Verhältnis von 1 : 1 : 1 in die 3 Behandlungsgruppen randomisiert: (1) Sitagliptin 100 mg, (2) Simvastatin 40 mg, (3) MK-0431D (FDC von Sitagliptin 100 mg/Simvastatin 40 mg). Bei Patienten, die bestimmte Glykämieziele nicht erreichen, wird eine Rettungstherapie mit Glimepirid (offen, lokal geliefert) eingeleitet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Alle Labormessungen sind vom Zentrallabor nach nächtlichen Fasten von ≥ 10 Stunden durchzuführen. Bei Patienten mit Screening-Laborwerten/-Befunden außerhalb der im Prüfplan beschriebenen Bereiche kann nach Ermessen des Prüfarztes eine Wiederholungsbestimmung durchgeführt werden. Erfüllt der Wiederholungswert das Kriterium, kann der Patient mit dem Screeningverfahren fortfahren. Nur der Labortest, der kein Einschlusskriterium erfüllt, wird wiederholt (nicht das gesamte Panel). Die Patienten müssen ***alle*** der folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können.

		Bei Visite 1/Screening-Visite 1. Der Patient hat T2DM und muss bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 79 Jahre alt sein. 2. Der Patient ist ein Mann oder die Patientin ist eine Frau, die höchst unwahrscheinlich schwanger wird, was durch das Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien angezeigt wird: a) Der Patient hat kein Fortpflanzungspotential. Eine Patientin ohne Fortpflanzungspotential ist definiert als eine Patientin, die entweder (1) die natürliche Menopause erreicht hat (definiert als ≥ 12 Monate spontane Amenorrhoe bei Frauen > 45 Jahre oder ≥ 6 Monate spontane Amenorrhoe mit FSH- im Serum im postmenopausalen Bereich, wie vom Labor bestimmt), oder (2) eine bilaterale Oophorektomie und/oder Hysterektomie hatte, oder mindestens 6 Wochen vor dem Screening eine bilaterale Tubenligatur hatte. b) Der Patient hat Fortpflanzungspotential und stimmt zu, abstinent zu bleiben oder innerhalb der voraussichtlichen Dauer der Studie und für 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention eine geeignete Methode zur Empfängnisverhütung zu verwenden (oder durch seinen Partner verwenden zu lassen). Akzeptable Verhütungsmethoden sind: hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar (IUP), Diaphragma mit Spermizid, schwammförmiges Kontrazeptivum, Kondom, Vasektomie. 3. Der Patient versteht die Studienverfahren, alternative Behandlungsmöglichkeiten und Risiken, die mit der Studie verbunden sind, und erklärt sich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligungserklärung abgibt. 4. Liefert eine schriftliche Einwilligungserklärung/Zustimmung für die Studie. Der Patient kann auch seine Einwilligung/Zustimmung für zukünftige biomedizinische Forschungen erteilen. Der Patient kann jedoch auch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an der zukünftigen biomedizinischen Forschung teilzunehmen. <u>Metabolische Eintrittskriterien</u> 5. Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag seit mindestens 10 Wochen und hat einen A1C-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 % bei Visite 1/Screening-Visite. 6. Der Patient nimmt mindestens 6 Wochen lang keine Lipidsenker und hat ein Ldl-C ≥ 70 mg/dl (1,81 mmol/l) und ≤ 130 mg/dl (3,37 mmol/l) bei Visite 1/Screening-Visite. HINWEIS: Patienten mit Lipidsenker (z. B. Fibrate oder Fenofibrate) werden ausgeschlossen. **Ausschlusskriterien** Alle Labormessungen sind vom Zentrallabor nach nächtlichen Fasten von ≥ 10 Stunden durchzuführen. Bei Patienten mit Screening-Laborwerten/-Befunden außerhalb der im Prüfplan beschriebenen Bereiche kann nach Ermessen des Prüfarztes eine Wiederholungsbestimmung durchgeführt werden. Erfüllt der Wiederholungswert das Kriterium nicht, kann der

		Patient mit dem Screening fortfahren. Nur der Labortest, der ein Ausschlusskriterium erfüllt, wird wiederholt (nicht das gesamte Panel). Patienten müssen ausgeschlossen werden, wenn sie ***eines*** der folgenden Kriterien erfüllen. Bei Visite 1/Screening-Visite Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien 1. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes mellitus hat, bestätigt mittels C-Peptid ≤ 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 1/Screening-Visite gemessen werden. Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen 2. Der Patient erhielt innerhalb der vorherigen 16 Wochen ein Thiazolidinedion (TZD). 3. Der Patient wurde innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1/Screening-Visite mit einem Statin oder anderen Lipidsenkern behandelt, einschließlich frei verkäuflichen (nicht verschreibungspflichtigen) Nahrungsergänzungsmitteln aus Fischölen, die > 100 mg/Tag EPA + DHA, Rothefe-Reisextrakt, Cholestin, Fibrate, Niacin (> 100 mg/Tag) oder andere lipidmodifizierende Mittel enthalten, die oben nicht aufgeführt sind. Hinweis (1): Patienten dürfen keine vorherigen Lipidmodifikatoren erhalten haben, die nur zum Zweck der potenziellen Eignung für diese Studie abgesetzt wurden. Hinweis (2): Patienten, die derzeit Psyllium, andere Abführmittel auf Ballaststoffbasis, Phytosterinmargarinen und/oder andere nicht verschreibungspflichtige Therapien verwenden, die nicht oben aufgeführt sind und von denen bekannt ist, dass sie die Serumlipidspiegel beeinflussen, müssen seit mindestens 4 Wochen vor Visite 1/Screening-Visite ein stabiles Dosisregime erhalten und für die Dauer der Studie bei einem konstanten Regime bleiben. 4. Der Patient nimmt derzeit an einer Studie teil, oder hat daran teilgenommen, in der er innerhalb der vorherigen 12 Wochen nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ein Prüfpräparat erhalten oder ein Prüfpräparat verwendet hat, oder er ist nicht bereit, auf die Teilnahme an einer anderen Studie zu verzichten. Hinweis: Ein Patient, der an einer nichtinterventionellen Studie teilgenommen hat, kann aufgenommen werden. 5. Der Patient erhält derzeit oder benötigt wahrscheinlich eine Behandlung mit einer verbotenen Medikation. 6. Der Patient beabsichtigt, während der Studie > 1,2 Liter Grapefruitsaft pro Tag zu konsumieren. 7. Der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich für ≥ 2 aufeinanderfolgende Wochen eine Behandlung oder wiederholte

		Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale oder topische Kortikosteroide sind erlaubt. 8. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit oder jeglicher Kontraindikation für Sitagliptin, Simvastatin, Metformin oder Glimepirid basierend auf der Packungsbeilage bzw. der Fachinformation für das Land, in dem sich das Prüfzentrum befindet. 9. Der Patient befindet sich in einem Gewichtsabnahmeprogramm und nicht in der Erhaltungsphase oder hat innerhalb von 12 Monaten vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung eine Gewichtsabnahme-Medikation begonnen oder sich einer bariatrischen Operation unterzogen. 10. Der Patient hat sich innerhalb von 4 Wochen vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung einem chirurgischen Eingriff unterzogen oder hat während der Studie eine größere Operation geplant. Hinweis: Ein Patient, der sich innerhalb der 4 Wochen zuvor einer kleineren Operation unterzogen hat und vollständig erholte ist, oder ein Patient, der eine kleinere Operation geplant hat, kann teilnehmen. Kleinere Operation ist definiert als ein chirurgischer Eingriff in Lokalanästhesie. <u>Begleitkrankheit von Organen und Systemen</u> 11. Der Patient hat eine symptomatische Hyperglykämie, die nach Meinung des Prüfarztes eine sofortige Einleitung, Anpassung oder Zugabe einer antidiabetischen Therapie erfordert. 12. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Myopathie oder Rhabdomyolyse mit irgendeinem Statin. 13. Der Patient hat eine kardiovaskuläre Erkrankung, die durch eine Vorgeschichte einer der folgenden Erkrankungen angezeigt ist: akutes Koronarsyndrom (z.B. Myokardinfarkt oder instabile Angzina), stabile Angina, Koronararterienverfahren (Angioplastie oder Bypasschirurgie), Nachweis einer klinisch signifikanten Myokardischämie, periphere arterielle Erkrankung und Karotis-Erkrankung (transitorische ischämische Attacken oder Schlaganfall mit Ursprung in den Karotiden oder > 50 % Obstruktion einer Karotide). 14. Der Patient hat eine Diagnose einer kongestiven Herzinsuffizienz mit Herzstatus der New York Heart Association (NYHA) Klasse III–IV. 15. Der Patient hat einen systolischen Blutdruck ≥ 160 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg und es ist unwahrscheinlich, dass der Blutdruck bei Visite 3/Tag 1 mit einer Anpassung der Antihypertensiva innerhalb dieser Grenzen liegt. Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Der Patient kann die Blutdruckmedikation anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn der Blutdruck nicht mehr die Ausschlusskriterien erfüllt. 16. Der Patient hat eine Vorgeschichte von aktiver Lebererkrankung (außer einer nicht-alkoholischen Steatose der Leber), einschließlich chronisch aktiver Hepatitis B oder C (beurteilt mittels Krankengeschichte), primärer biliärer Zirrhose oder symptomatischer

Gallenblasenerkrankung.

17. Der Patient hat eine chronisch progressive neuromuskuläre Erkrankung (z.B. Multiple Sklerose oder Polymyositis).
18. Der Patient hat das humane Immundefizienzvirus (HIV) gemäß Beurteilung der Krankengeschichte.
19. Der Patient weist eine klinisch bedeutsame hämatologische Störung (wie aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome, Thrombozytopenie) auf.
20. Der Patient hat eine unkontrollierte endokrine oder metabolische Erkrankung, von der bekannt ist, dass sie die Blutzuckerkontrolle oder Serumlipide/Lipoproteine beeinflusst (d. h. sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie).
21. Der Patient wird derzeit wegen Hyperthyreose behandelt oder er erhält eine Schilddrüsenhormontherapie und nimmt seit mindestens 6 Wochen keine stabile Dosis.
22. Der Patient hat eine Krankengeschichte von Malignom ≤ 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mit Ausnahme eines angemessen behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines Zervixkarzinoms in situ.
    Hinweis:
    - Ein Patient mit einer Krankengeschichte von Malignom > 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung darf keinen Nachweis einer residuellen oder rezidivierenden Erkrankung haben.
    - Ein Patient mit einer Krankengeschichte von Melanom, Leukämie, Lymphom oder Nierenzellkarzinom wird ausgeschlossen.
23. Der Patient hat innerhalb von 8 Wochen nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Blutprodukte gespendet oder eine Blutabnahme von > 300 ml erhalten oder beabsichtigt, Blutprodukte innerhalb der geplanten Studiendauer zu spenden.

<u>Ausschluss basierend auf Laborauffälligkeiten</u>

24. Der Patient hat ausschließende Laborwerte, wie in der nachfolgenden Tabelle 4-262 aufgeführt.

Tabelle 4-262 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Laboratory Exclusion Criteria

Parameter[1]	Study Limit for Exclusion
Serum Creatinine	≥ 1.4 mg/dL in males (123.8 µmol/L) ≥ 1.3 mg/dL in females (114.9 µmol/L)
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)[2]	<60 ml/min/1.73 m^2
Alanine aminotransferase (ALT)	>2 times Upper Limit of Normal (ULN)
Aspartate aminotransferase (AST)	>2 times ULN
Triglycerides (TG)	>600 mg/dL (6.78 mmol/L)
CPK	>2 times ULN
TSH[3]	Outside central laboratory normal range
Hemoglobin	<12 g/dL in males (120 g/L) <11 g/dL in females (110 g/L)

[1] If screening labs are repeated, the last laboratory result should be used to assess eligibility.
[2] Calculated by the central laboratory using MDRD formula.
[3] A patient excluded due to TSH criterion may be rescreened after being on a stable thyroid replacement regimen for <u>at least 6 weeks</u>.

<u>Andere Kriterien:</u>

		25. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. 26. Die Patientin ist schwanger oder stillt oder plant während der Studie schwanger zu werden oder Eizellen zu spenden, einschließlich 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention. 27. Der Patient nimmt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Freizeitdrogen oder illegale Drogen oder hat eine aktuelle Vorgeschichte von Drogenmissbrauch. 28. Der Patient konsumiert routinemäßig > 2 alkoholische Getränke pro Tag oder > 4 alkoholische Getränke pro Woche oder betreibt Komatrinken. Hinweis (1): Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 150 ml Wein oder 350 ml Bier oder 50 ml 80%iger Alkohol. Hinweis (2): Komatrinken ist definiert als ein Muster von 5 oder mehr alkoholischen Getränken (männlich) oder 4 oder mehr alkoholischen Getränken (weiblich) in etwa 2 Stunden. 29. Der Patient hat in seiner Vorgeschichte oder aktuell einen Hinweis auf eine Erkrankung, eine Therapie oder eine Laborauffälligkeit oder andere Umstände, die dafür sorgen, dass die Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten ist, die die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnten, was die Ergebnisse der Studie verfälschen könnte. 30. Es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an die Studienverfahren hält, Termine einhält oder er plant, während der Studie umzuziehen. <u>Bei Visite 2/Woche –2</u> 31. Der Patient hat eine klinisch signifikante EKG-Anomalie, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt oder auf eine der unter Ausschlusskriterium Nr. 13 genannten Koronararterienerkrankungen hindeutet. <u>Bei Visite 3/Tag 1/Randomisierung</u> 32. Der Patient hat eine Fingerstich-Nüchternglukose (FFSG) < 130 mg/dl (7,2 mmol/l) oder > 270 mg/dl (15,0 mmol/l). Hinweis: Wenn der Patient dieses Ausschlusskriterium erfüllt UND der Prüfarzt glaubt, dass der Wert nicht mit den aktuellen SMBG-Werten des Patienten übereinstimmt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Diese Visite sollte in eine ungeplante Visite umgewandelt werden, und der Patient sollte innerhalb von 7 Tagen für Visite 3/Tag 1 neu einbestellt werden. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-in-Medikation sollte bei Bedarf ausgegeben werden. Wenn der Patient dieses FFSG-Ausschlusskriterium bei der neu geplanten Visite 3/Tag 1 erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden. 33. Der Patient hat neue medizinische Beschwerden entwickelt, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborauffälligkeit entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Run-in-Phase, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt oder die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt.

		34. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. Hinweis: Urin-Schwangerschaftstest ist erforderlich, bevor eine Patientin randomisiert wird.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an 202 Prüfzentren durchgeführt: 97 in den Vereinigten Staaten; 18 in Südafrika; 12 in Rumänien; 8 in Polen; 7 in Argentinien; 7 in Kolumbien; 7 in der Tschechischen Republik; 6 in Ungarn; 5 in Korea; 5 in Mazedonien; 4 in Kroatien; 4 in Puerto Rico; 4 in Thailand; 3 in Italien; 3 in Lettland; 3 in Litauen; 3 in Malaysia; 3 in Mexiko; und 3 auf den Philippinen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Während der einfach verblindeten Placebo-Run-in-Phase</u> (Visite 2/Woche–2 bis Visite 3/Tag 1): - Die Patienten werden ihre stabile Metformindosis von vor dem Screening und das Dosierungsschema (tägliche Dosis ≥ 1500 mg für mindestens 12 Wochen [vor der Randomisierung]) fortsetzen. - Die Patienten erhalten zu Sitagliptin 100 mg passendes Placebo, zu Simvastatin 40 mg passendes Placebo und zu MK-0431 D passendes Placebo. Alle Prüfinterventionen sind einmal täglich abends einzunehmen. <u>Während der doppelblinden Behandlungsphase</u> (Visite 3/Tag 1 bis Visite 5/Woche 16): - Die Patienten werden ihre stabile Metformindosis von vor dem Screening und das Dosierungsschema (tägliche Dosis ≥ 1500 mg für mindestens 12 Wochen) fortsetzen. - Die Patienten erhalten eine von drei möglichen Behandlungen: Sitagliptin 100 mg UND zu Simvastatin 40 mg passendes Placebo UND zu MK-0431D (FDC Sitagliptin 100 mg/Simvastatin 40 mg) passendes Placebo. Die gesamte Prüfintervention ist einmal täglich abends einzunehmen ODER Simvastatin 40 mg UND zu Sitagliptin 100 mg passendes Placebo UND zu MK-0431D (FDC Sitagliptin 100 mg/Simvastatin 40 mg) passendes Placebo. Die gesamte Prüfintervention ist einmal täglich abends einzunehmen ODER MK-0431D (FDC Sitagliptin 100 mg/Simvastatin 40 mg) UND zu Sitagliptin 100 mg passendes Placebo UND zu Simvastatin 40 mg passendes Placebo. Die gesamte Prüfintervention ist einmal täglich abends einzunehmen - Bei randomisierten Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase keine spezifischen Glykämieziele erreichen, wird eine Rettungstherapie mit offenem Glimepirid 1 mg/Tag oder 2 mg/Tag eingeleitet, die bis auf 6 mg/Tag aufdosiert werden kann. Diese wird einmal täglich mit **dem Frühstück oder mit der ersten Hauptmahlzeit des Tages** eingenommen**.** Die Tablettenzahl für die Studie ist in Tabelle 4-263 dargestellt:

<table>
<tr><td></td><td></td><td>Tabelle 4-263 (Anhang): Tablettenzahl für die Studie
Table 2-2
Daily Tablet Count
Blinded Study Medication
<table><tr><th>Period</th><th>Bottle</th><th>Study Medication</th><th>Tablets/Day</th></tr><tr><td rowspan="3">Single-blind placebo run-in</td><td>A</td><td>Sitagliptin 100 mg matching placebo</td><td>1</td></tr><tr><td>B</td><td>Simvastatin 40 mg matching placebo</td><td>1</td></tr><tr><td>C</td><td>MK-0431D matching placebo</td><td>1</td></tr><tr><td colspan="3">Total number of tablets per day during single-blind run-in period</td><td>3</td></tr><tr><td rowspan="3">Double-blind treatment period</td><td>D</td><td>Sitagliptin 100 mg or matching placebo</td><td>1</td></tr><tr><td>E</td><td>Simvastatin 40 mg or matching placebo</td><td>1</td></tr><tr><td>F</td><td>MK-0431D or matching placebo</td><td>1</td></tr><tr><td colspan="3">Total number of tablets per day during double-blind treatment period</td><td>3</td></tr></table></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>Primäre Zielsetzungen:
(1) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf Hämoglobin A1C (A1C).
(2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von MK-0431D.

Sekundäre Ziele:
<u>Nach 16 Behandlungswochen:</u>
(1) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Simvastatin allein auf A1C.
(2) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf Ldl-C.
(3) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Simvastatin allein auf Ldl-C.
(4) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG).
(5) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Simvastatin allein auf FPG.
(6) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf den Anteil der Patienten, die nach 16 Behandlungswochen die glykämischen Ziele (A1C < 7,0 %) erreichten.
(7) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Sitagliptin allein auf Gesamtcholesterin (TC), Apolipoprotein B (Apo B), nicht-High Density Lipoprotein-Cholesterin (non-Hdl-C), Triglyceride (TG), Verly Low Density Lipoprotein-Cholesterin (VLdl-C) und High Density Lipoprotein-Cholesterin (Hdl-C).
(8) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431D verglichen mit Simvastatin allein auf A1C bei Patienten mit Baseline-A1C > oder ≤ Median.</td></tr>
<tr><td>6b</td><td>Änderungen der Zielkriterien nach</td><td>Nicht zutreffend</td></tr>
</table>

	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, ungefähr 750 Patienten (im Verhältnis 1 : 1 : 1) in die 3 Behandlungsgruppen aufzunehmen. Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass eine angemessene Exposition für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit über 16 Wochen gewährleistet ist. Für die primären Hypothese der Nichtunterlegenheit für A1C, unter der Annahme, dass der wahre Unterschied 0 % für den Vergleich war, hat die Studie eine statistische Power von ungefähr 90 % für den Nichtunterlegenheitstest für A1C (Grenze = 0,3 %). Für die sekundären Hypothesen hat die Studie eine statistische Power von über 99 % (2-seitig, $\alpha = 0,05$), um einen Unterschied von 0,5 % in der mittleren Veränderung des A1C gegenüber der Baseline und von 40 % in der mittleren prozentualen Veränderung des Ldl-C gegenüber der Baseline zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 16 festzustellen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten werden über das interaktive Sprachbeantwortungssystem (interactive voice response system, IVRS) bei Visite 3/Tag 1 randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten werden über das IVRS bei Visite 3/Tag 1 randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Zuordnungsnummer wird mit einem computergenerierten Zuordnungsplan durchgeführt. Die Patienten werden über das IVRS bei Visite 3/Tag 1 randomisiert. Das IVRS weist jedem Patienten eine einzige Zuordnungsnummer zu. Diese Zuordnungsnummer wird verwendet, um die Patienten für alle Verfahren, die während der doppelblinden Behandlungsphase (Visite 3/Tag 1 bis Visite 5/Woche 16) durchgeführt werden, zu identifizieren. Einem einzelnen Patienten kann nicht mehr als 1 Zuordnungsnummer zugewiesen 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?	Der randomisierte Zuteilungsplan wird von einem externen Anbieter erstellt und durch ein IVRS implementiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Informationen zur Identifikation der Prüfinterventionsind NUR zu demaskieren, wenn dies für das Wohlergehen des Patienten notwendig ist. Es sollte jede Anstrengung unternommen werden, den Patienten nicht zu entblinden, wenn es nicht notwendig ist. Vor dem Entblinden wird der Prüfarzt den SPONSOR kontaktieren. Jede Entblindung, die am Prüfzentrum stattfindet, muss dokumentiert werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Wirksamkeitsanalysen</u>** Die primären und sekundären Endpunkte, die primäre Analysepopulation und statistische Methoden, die für die Wirksamkeitsanalysen verwendet werden, sind in der nachfolgenden Tabelle 4-264 aufgeführt. Es wurde eine von Liang und Zeger vorgeschlagene eingeschränkte longitudinale Datenanalyse (cLDA) für alle wichtigen Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Das Modell umfasst Terme für die Region, die Behandlung und die Interaktion der Zeit nach Behandlung, mit einer Einschränkung des gleichen Baseline-Mittels über Behandlungsgruppen hinweg. Der primäre Zeitpunkt für alle Wirksamkeitsanalysen ist Woche 16. Der primäre Vergleich von Interesse ist der Nichtunterlegenheitsvergleich von MK-0431D mit Sitagliptin für A1C. Zusätzlich werden Vergleiche von MK-0431D versus Simvastatin für A1C, MK-0431D versus Sitagliptin und Simvastatin für Ldl-C und MK-0431D versus Sitagliptin und Simvastatin für FPG durchgeführt. Um den störenden Einfluss der Rettungstherapie auf die Wirksamkeitsvergleiche zu vermeiden, behandelten alle Wirksamkeitsanalysen Daten nach Einleitung von Glimepirid als fehlend.

Tabelle 4-264 (Anhang): Statistische Methoden und Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen

Summary of Primary Analysis Strategy for Efficacy Endpoints

Endpoint/Variable (Description, Time Point)	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach
Primary			
A1C – Change from baseline at Week 16 (MK-0431D vs. sitagliptin)	cLDA	FAS	Model-based
Secondary			
A1C – Change from baseline at Week 16 (MK-0431D vs. simvastatin)	cLDA	FAS	Model-based
LDL-C – Percent change from baseline at Week 16	cLDA	FAS	Model-based
FPG – Change from baseline at Week 16	cLDA	FAS	Model-based
Apo-B, non-HDL-C, VLDL-C, HDL-C, total cholesterol – Percent change from baseline at Week 16	cLDA	FAS	Model-based
TG† - Percent change from baseline at Week 16	ANCOVA	FAS	Multiple Imputation
Proportion of patients with A1C <7.0% at Week 16	M&N	FAS	Multiple Imputation
† Robust regression approach will be used for TG analysis.			

Die Studie wird als erfolgreich erklärt, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des Unterschieds zwischen den Behandlungen für die LS-Mittel für eine Veränderung des A1C gegenüber der Baseline in Woche 16 (MK-0431D vs. Sitagliptin) weniger als 0,3 % ist.

Sicherheitsanalysen

Die Analyse der Sicherheit wird einem mehrstufigen Ansatz folgen. Unerwünschte Ereignisse von symptomatischer Hypoglykämie und vordefinierten Grenzen der Erhöhung für Serum-ALT, Serum-AST und Serum-CPK sind Sicherheitsendpunkte „Stufe 1“, die inferentiellen Tests für die statistische Signifikanz mit p-Werten und 95 %-Konfidenzintervallen (KI) für Vergleiche zwischen den Gruppen unterliegen. P-Werte und 95 %-KI für Unterschiede zwischen der Behandlung im prozentualen Anteil der Patienten werden nach der Miettinen- und Nurminen-Methode berechnet. Andere unerwünschte Ereignisse und vordefinierte Grenzen der Veränderung von Laborvariablen werden in Abhängigkeit von der Anzahl der beobachteten Ereignisse als „Stufe 2“ oder „Stufe 3“ klassifiziert. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 erfordert, dass das unerwünschte Ereignis bei mindestens 4 Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftritt. Unerwünschte Ereignisse, die bei nicht mehr als 3 Patienten in einer Behandlungsgruppe auftreten, werden in Stufe 3 eingeteilt. Für unerwünschte Ereignisse der Stufe 2 werden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen mittels Miettinen und Nurminen-Methode ermittelt, während für Stufe 3 nur zusammenfassende Tabellen erstellt werden.

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte	Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

	Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	**Gruppe mit MK-0431D:** a) 100 b) 100 c) Es wurde keine Per-Prüfplan-Analyse und keine formale Untersuchung der Hypothese durchgeführt **Gruppe mit Sitagliptin 100 mg:** a) 99 b) 97 c) Es wurde keine Per-Prüfplan-Analyse und keine formale Untersuchung der Hypothese durchgeführt **Gruppe mit Simvastatin 40 mg:** a) 100 b) 98 c) Es wurde keine Per-Prüfplan-Analyse und keine formale Untersuchung der Hypothese durchgeführt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Gruppe mit MK-0431D:** Abgebrochen: n = 62 1. Unerwünschtes Ereignis: n = 2 2. Lost-to-Follow-up: n = 7 3. Non-Compliance gegenüber der Prüfintervention: n = 0 4. Arztentscheidung: n = 0 5. Prüfplanverletzung: n = 4 6. Studie beendet durch den Sponsor: n = 45 7. Abbruch durch den Patienten: n = 2 8. Sonstiges: n = 2 **Gruppe mit Sitagliptin 100 mg:** Abgebrochen: n = 61 1. Unerwünschtes Ereignis: n = 2 2. Lost-to-Follow-up: n = 2 3. Non-Compliance gegenüber der Prüfintervention: n = 1 4. Arztentscheidung: n = 0 5. Prüfplanverletzung: n = 5

		6. Studie beendet durch den Sponsor: n = 43 7. Abbruch durch den Patienten: n = 5 8. Sonstiges: n = 3 **Gruppe mit Simvastatin 40 mg:** Abgebrochen: n = 55 1. Unerwünschtes Ereignis: n = 2 2. Lost-to-Follow-up: n = 2 3. Non-Compliance gegenüber der Prüfintervention: n = 0 4. Arztentscheidung: n = 1 5. Prüfplanverletzung: n = 4 6. Studie beendet durch den Sponsor: n = 43 7. Abbruch durch den Patienten: n = 2 8. Sonstiges: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 18. Oktober 2012 Datum des vorzeitigen Studienendes: 11. September 2013 Datum des Studienabschlusses: 16. Dezember 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nur aus geschäftlichen Gründen und nicht aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit oder des Sicherheitsprofils von MK-0431D oder der einzelnen Bestandteile Sitagliptin und Simvastatin vorzeitig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

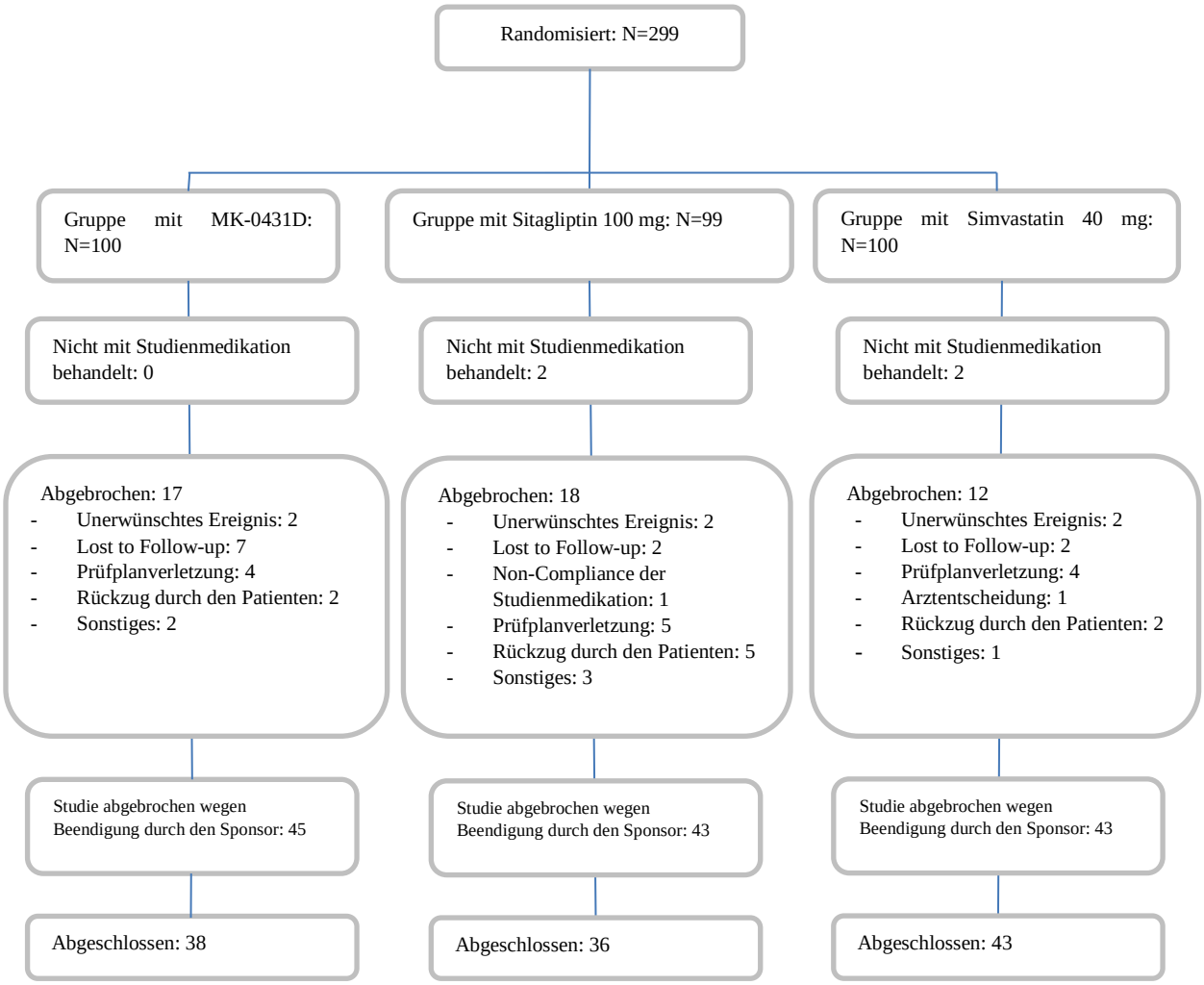


Abbildung 4-55: Flow-Chart zur Studie P266

Tabelle 4-265 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P403

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen:** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Monotherapie: <u>Primär:</u> (1) Beurteilung der Wirksamkeit eines Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigmas verglichen mit einem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma auf Hämoglobin A1c (A1C) nach 26 Wochen. <u>Sekundär:</u> Nach 26 Wochen: (1) Beurteilung der Wirksamkeit eines Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigmas verglichen mit einem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG); (2) Beurteilung der Wirksamkeit eines Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigmas verglichen mit einem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma auf den Anteil der Patienten an den Glykämiezielen von A1C < 7,0 % und < 6,5 %. **Hypothesen:** Bei Patienten mit T2DM mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Monotherapie: <u>Primär:</u> Die mittlere Veränderung des A1C gegenüber der Baseline ist bei Patienten, die mit einem Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigma behandelt werden, im Vergleich zu einem Liraglutid-basiertem Behandlungsparadigma nach 26 Wochen nicht unterlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, randomisierte, offene Studie mit Patienten mit T2DM, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie hatten. Die Studie dauerte bis zu 27 Wochen (mit 5 Klinikvisiten). Dies umfasste eine 1-wöchige Screeningphase (Visite 1 bis Visite 2) und eine 26-wöchige offene Behandlungsphase (Visite 2 bis Visite 5). Patienten mit einer stabilen Dosis einer Metformin-Monotherapie (≥ 1500 mg pro Tag für mindestens 12 Wochen) bei Visite 1/Screening-Visite, die ein A1C ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % hatten und alle anderen Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten, waren geeignet, bei Visite 2/Tag 1 im Verhältnis 1 : 1 entweder zu Sitagliptin oder zu Liraglutid randomisiert zu werden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach	

	Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Die Patienten mussten alle Einschlusskriterien für die Studie erfüllen. Die wichtigsten Einschlusskriterien wurden dem Prüfplan entnommen und sind unten aufgeführt. Alle Labormessungen mussten nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. <u>Bei Visite 1/Screening-Visite</u> 1. Der Patient hat T2DM und muss bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 79 Jahre alt sein. 2. Der Patient erhält eine stabile Dosis einer Metformin-Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von mindestens 1500 mg pro Tag seit mindestens 12 Wochen und hat einen A1C-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % bei Visite 1/Screening-Visite. 3. Der Patient ist ein Mann oder die Patientin ist eine Frau, die höchst unwahrscheinlich schwanger wird, was durch die Beantwortung mindestens einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: a. Die Patientin ist eine Frau ohne Fortpflanzungspotenzial. Eine Patientin ohne Fortpflanzungspotential ist definiert als eine Patientin, die entweder (1) die natürliche Menopause erreicht hat (definiert als ≥ 6 Monate spontane Amenorrhoe mit FSH-Spiegeln im Serum im postmenopausalen Bereich, wie vom Labor bestimmt), oder ≥12 Monate spontane Amenorrhoe bei Frauen > 45 Jahre, oder (2) eine bilaterale Oophorektomie und/oder Hysterektomie oder eine bilaterale Tubenligatur hatte. b. Der Patient hat Fortpflanzungspotential und stimmt zu, abstinent zu bleiben (wenn dies von IRB/ERCs als Verhütungsmethode zugelassen ist) oder innerhalb der voraussichtlichen Dauer der Studie und für 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention eine geeignete Methode zur Empfängnisverhütung zu verwenden (oder durch seinen Partner verwenden zu lassen). Akzeptable Verhütungsmethoden sind: hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar (IUP), Diaphragma mit Spermizid, schwammförmiges Kontrazeptivum, Kondom, Vasektomie. 4. Der Patient versteht die Studienverfahren, alternative Behandlungsmöglichkeiten und Risiken, die mit der Studie verbunden sind, und erklärt sich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligungserklärung abgibt. Der Patient wird als in der Lage beurteilt, ein Liraglutid-Pen-Gerät zu verwenden. Ausschlusskriterien Patienten, die jegliches der Ausschlusskriterien erfüllten, mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Die wichtigsten Einschlusskriterien wurden dem Prüfplan entnommen und sind unten aufgeführt.

		Bei Visite 1/Screening-Visite Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien 1. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder der Prüfarzt urteilt, dass der Patient möglicherweise Typ-1-Diabetes hat, bestätigt mittels C-Peptid $\leq 0,7$ ng/ml (0,23 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 1/Screening-Visite gemessen werden. 2. Der Patient wurde innerhalb der letzten 12 Wochen vor Visite 1/Screening mit jeglichen anderen AHA-Therapien als Metformin-Monotherapie behandelt. Hinweis: Patienten, die eine kurzzeitige Insulinbehandlung (z. B. einige Tage während eines Krankenhausaufenthaltes) erhalten haben und keine Insulinbehandlung mehr benötigen, können teilnehmen. Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen 3. Der Patient nimmt derzeit an einer anderen Studie mit einem Prüfpräparat oder Prüfgerät innerhalb der letzten 12 Wochen nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung teil oder hat daran teilgenommen und erklärt sich nicht damit einverstanden, während der Teilnahme an dieser Studie von der Teilnahme an jeder anderen Studie abzusehen. 4. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Überempfindlichkeit oder jeglicher Kontraindikation für Sitagliptin, Liraglutid, Glimepirid oder Metformin basierend auf der Packungsbeilage des Landes des Prüfzentrums. 5. Der Patient befindet sich in einem Gewichtsabnahmeprogramm und nicht in der Erhaltungsphase oder hat innerhalb der vergangenen 8 Wochen eine Gewichtsabnahme-Medikation (z. B. Orlistat oder Phentermin) begonnen. 6. Der Patient hat sich innerhalb der letzten 4 Wochen einem chirurgischen Eingriff unterzogen oder hat während der Studie eine größere Operation geplant. Hinweis: Ein Patient, der sich innerhalb der 4 Wochen zuvor einer kleineren Operation unterzogen hat und vollständig erholte ist, oder ein Patient, der eine kleinere Operation geplant hat, kann teilnehmen. Kleinere Operation ist definiert als ein chirurgischer Eingriff in Lokalanästhesie. 7. Der Patient erhielt oder benötigte wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale oder topische Kortikosteroide sind erlaubt. Begleitkrankheiten oder Erkrankungen von Organen und Systemen 8. Der Patient hat innerhalb der letzten 3 Monate neue oder sich verschlechternde Zeichen oder Symptome einer koronaren Herzkrankheit oder hatte innerhalb der letzten 3 Monate eines der Folgenden: a. Akutes Koronarsyndrom (z. B. Myokardinfarkt [MI] oder instabile

Angina)
b. Koronararterienintervention (ACB oder PTCA)
c. Schlaganfall oder vorübergehende ischämische neurologische Störung

9. Der Patient hat eine schwere aktive periphere Gefäßerkrankung (z. B. manifestiert durch Claudicatio mit minimaler Aktivität, ein nicht heilendes ischämisches Ulkus oder eine Krankheit, die wahrscheinlich eine Intervention wie etwa Bypass oder Angioplastie erfordert).
10. Der Patient hat eine Vorgeschichte von Malignität oder klinisch bedeutender hämatologischer Störung, die eine krankheitsspezifische Behandlung erfordert (z. B. Chemo- oder Strahlentherapie oder Operation) oder die nach Ansicht des Prüfarztes während der Dauer der Studie wahrscheinlich wieder auftritt.
    Ausnahmen: Patienten mit einer Vorgeschichte von Leukämie, Lymphom, aplastischer Anämie, myeloproliferativer oder myelodysplastischer Erkrankung, Thrombozytopenie oder einem malignen Melanom sind unabhängig von der Zeit seit der Behandlung nicht für die Studie geeignet.
11. Der Patient hat eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte von medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) oder von multiplem endokrinem Neoplasie-Syndrom Typ 2 (MEN 2).

<u>Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten</u>

12. Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-266 unten.

Tabelle 4-266 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Table 9-1

Laboratory Exclusion Criteria

Parameter[1]	Population (if applicable)	Study Limit for Exclusion
Creatinine[2]	Male	≥1.4 mg/dL (124 µmol/L)
	Female	≥1.3 mg/dL (115 µmol/L)
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) (MDRD formula)[2]		<60 mL/min/1.73 m^2
Alanine aminotransferase (ALT)		>2 times Upper Limit of Normal (ULN)
Aspartate aminotransferase (AST)		>2 times ULN

[1] If screening labs are repeated, the last laboratory draw/result should be used for inclusion.
[2] <u>Either</u> elevated creatinine <u>or</u> decreased eGFR meets the exclusion criteria. eGFR is calculated by central laboratory using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula.

<u>Andere Kriterien:</u>

13. Die Patientin ist schwanger (festgestellt mittels Schwangerschaftstest im Urin) oder stillt oder beabsichtigt, innerhalb der geplanten Dauer der Studie und der Nachsorgephase nach der Studie schwanger zu werden oder Eizellen zu spenden.
14. Der Patient nimmt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Freizeitdrogen oder illegale Drogen oder hat eine aktuelle Vorgeschichte (innerhalb des letzten Jahres) von Drogenmissbrauch oder vermehrtem Alkoholkonsum.
    Hinweis: Zum Zweck der Studie beinhaltet vermehrter Alkoholkonsum eine Alkoholaufnahme, die definiert ist als > 2 alkoholische Getränke

		pro Tag oder > 14 alkoholische Getränke pro Woche oder Komatrinken. Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 150 ml Wein oder 350 ml Bier oder 45 ml 80%iger Alkohol. 15. Der Patient hat in seiner Vorgeschichte oder neu einen Hinweis auf eine Erkrankung, eine Laborwertabweichung oder andere Umstände, die eine Intervention während der Studie erforderten, die die Ergebnisse der Studie verzerren könnten, oder die sich störend auf die Teilnahme des Patienten während der vollen Studiendauer auswirken könnten. Bei Visite 2/Tag 1 16. Der Patient hat in seiner Vorgeschichte oder neu einen Hinweis auf eine Erkrankung, eine Laborwertabweichung oder andere Umstände, die eine Intervention während der Studie erforderten, die die Ergebnisse der Studie verzerren könnten, oder die sich störend auf die Teilnahme des Patienten während der vollen Studiendauer auswirken könnten. Hinweis: Dazu gehört auch die Beurteilung des EKGs bei Visite 2/Tag 1; das EKG muss geschrieben werden, bevor der Patient randomisiert wird. 17. Die Patientin hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. Hinweis: Urin-Schwangerschaftstest ist erforderlich, *bevor* eine Patientin randomisiert wird. 18. Der Patient hat eine FFSG ≥ 270 mg/dl (≥ 15,0 mmol/l). Hinweis: Erfüllt der Patient dieses Ausschlusskriterium, kann nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 7 Tagen eine einmalige wiederholte Nüchtern-Glukosemessung mittels Fingerstich am Prüfzentrum durchgeführt werden, wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der jüngsten SBGM-Werte und/oder dem FPG-Wert bei Visite 1/Screening widerspiegelt. Die aktuelle Visite sollte in eine ungeplante Visite geändert und der Patient für Visite 2/Tag 1 neu einbestellt werden. Wenn die wiederholte Messung des Patienten bei der neu eingeplanten Visite 2/Tag 1 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	111 Prüfzentren erhielten Prüfintervention weltweit, darunter 36 Prüfzentren in den USA, 61 Prüfzentren in 15 Ländern in Europa, 6 Prüfzentren in 2 Ländern in Lateinamerika und 8 Prüfzentren in 3 Ländern im Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Sitagliptin 100 mg QD wurde als orale Tabletten während der gesamten 26-wöchigen Studienbehandlung verabreicht. Glimepirid wurde in dem auf Sitagliptin basierenden Behandlungsparadigma an geeignete Patienten in Abhängigkeit von ihrem glykämischen Status ausgegeben. Glimepirid wurde als orale Tabletten (entweder 1 oder 2 mg QD) verabreicht. Liraglutid wurde subkutan QD mit einem Fertigpen injiziert. Die Anfangsdosis von Liraglutid betrug 0,6 mg durch subkutane Injektion QD bis Tag 7. Die Dosis von Liraglutid sollte dann am 8. Tag auf 1,2 mg QD aufdosiert werden (dieser Schritt war nicht mit einer Studienvisite verbunden). Patienten, die die Glykämieziele in Woche 12 nicht erreichten,

		sollten ihre Tagesdosis von Liraglutid von 1,2 auf 1,8 mg QD erhöhen. Metformin wurde als orale Tabletten in einer täglichen Dosis von ≥ 1500 mg verabreicht; alle Patienten mussten während des Studienverlaufs ihre stabile Metformindosis fortsetzen. Metformin wurde lokal von den Prüfzentren oder auf Rezept bezogen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielsetzung** Nach 26 Wochen: Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit eines Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigmas verglichen mit einem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma auf A1C. Die primäre Zielsetzung 1 wurde adressiert durch die statistische Untersuchung der primären Hypothese, die aussagt, dass die mittlere Veränderung des A1C gegenüber der Baseline bei Patienten, die mit einem Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigma behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die mit einem Liraglutid-basiertem Behandlungsparadigma behandelt werden, nach einer Behandlung von 26 Wochen nicht unterlegen ist. Nichtunterlegenheit sollte erklärt werden, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls der Behandlungswirkung (Sitagliptin-basiertes Behandlungsparadigma minus Liraglutid-basiertes Behandlungsparadigma allein) unter 0,4 % lag. **Sekundäre Zielsetzung** Nach 26 Wochen: 1) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit eines Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigmas verglichen mit einem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG). 2) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit eines Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigmas verglichen mit einem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma auf den Anteil der Patienten an den Glykämiezielen von A1C < 7,0 % und < 6,5 %. Die sekundäre Zielsetzung 1 wurde beurteilt durch die Analyse der Veränderung der FPG gegenüber der Baseline für das Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigma verglichen mit dem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma in Woche 26. Die Glykämieziele von A1C < 7,0 % und <6,5 % in der sekundären Zielsetzung 2 wurden durch Analysen des Unterschieds des prozentualen Anteils der Patienten, die die A1C-Ziele erreichten, zwischen dem Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigma und dem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma adressiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	An den geplanten Analysen wurde keine Änderung vorgenommen.
7	Fallzahl	

<table>
<tr><td>7a</td><td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td><td>Diese Studie wird etwa 600 Patienten randomisieren (in einem Verhältnis von 1 : 1 zwischen dem Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigma und dem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma), was in der primären PP-Analyse ungefähr 240 Patienten pro Gruppe ergeben sollte.

Diese Stichprobengröße wird eine statistische Power von 90 % liefern, um das Erfolgskriterium der Nichtunterlegenheit für A1C auf einem insgesamten zweiseitigen α-Niveau von 0,05 zu erfüllen, basierend auf den folgenden Annahmen: 1) der wahre zugrunde liegende Unterschied (Sitagliptin-basiertes Behandlungsparadigma minus Liraglutid-basiertes Behandlungsparadigma) für A1C beträgt 0,1 %; 2) die SD ist 1,0 %; 3) ungefähr 80 % der randomisierten Patienten werden zur primären PP-Analyse beitragen. Die Berechnung erfolgte mit SAS v9.1. Aufgrund des Fehlens einer anwendbaren Schätzung der Variabilität aus den historischen Daten für die Zielpopulation in dieser Studie wurde die angenommene SD aus Simulationsstudien abgeleitet. Das Mindestkriterium für den Erfolg ist, dass die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI der Differenz unter 0,4 % liegt (Grenze für Nichtunterlegenheit). Angesichts der angenommenen SD der mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in A1C wird dies erwartet, wenn der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsparadigmen < 0,22 % beträgt. Tabelle 4-267 fasst die Berechnungen der statistischen Power für den Primärvergleich unter verschiedenen Annahmen zusammen.

Tabelle 4-267 (Anhang): Berechnungen der statistischen Power
Table 9-3
Power Calculations for Primary Hypothesis
<table>
<tr><th>Patients Enrolled per Treatment Paradigm</th><th>Patients Evaluable per Treatment Paradigm</th><th>SD (%)</th><th>True Mean Difference (%)</th><th>Half-width of 95% CI</th><th>Power</th></tr>
<tr><td>300</td><td>240</td><td>1.0</td><td>0.05
0.1
0.15
0.20</td><td>0.18</td><td>0.97
0.90
0.78
0.59</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td>Die Patienten wurden zentral über das interaktive Sprachbeantwortungssystem (Interactive Voice Response System, IVRS) bei Visite 2/Tag 1 randomisiert.</td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Die Patienten wurden zentral über das interaktive Sprachbeantwortungssystem (Interactive Voice Response System, IVRS) bei Visite 2/Tag 1 randomisiert.</td></tr>
<tr><td>8b</td><td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,</td><td>Die Patienten wurden zentral über das IVRS bei Visite 2/Tag 1 randomisiert.</td></tr>
</table>

	Stratifizierung)	
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 Randomisierung der Zuordnungsnummer wurde mit einem computergenerierten Zuordnungsplan durchgeführt, der von der Abteilung für klinische Biostatistik erstellt wurde. Die Patienten wurden zentral über das IVRS bei Visite 2/Tag 1 randomisiert. Den Patienten wurde eine einzige Zuordnungsnummer zugewiesen, mit der die Patienten für alle Verfahren, die während der offenen Behandlungsphase durchgeführt wurden, identifiziert wurden (Visite 2/Tag 1 bis Visite 5/Woche 26). Jedem Patienten wurde nur eine AN zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Abteilung für klinische Biostatistik erstellte den randomisierten Zuteilungsplan für die Zuordnung der Studienbehandlung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein Diese Studie wurde als offene Studie durchgeführt (d. h. Patienten, Prüfärzte und das Personal des SPONSORS kannten die Behandlungszuteilungen der Patienten, nachdem jeder Patient aufgenommen und die Behandlung zugewiesen worden war).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalyse** Die Primärpopulation für alle Wirksamkeitsanalysen war die Per-Protokoll (PP)-Population. Die PP-Population, die für jeden Analyseendpunkt separat definiert wurde, bestand aus allen randomisierten Patienten, die eine

		Baselinemessung, eine Messung nach mindestens 24 Wochen (d. h. 168 Tage) der Behandlung und keine größeren Prüfplanverletzungen vor der Datenbanksperre hatten. Prüfplanverletzer wurden vor der Datenbanksperre identifiziert und unter Anwendung der im Statistischen Analyseplans (SAP) beschriebenen Kriterien aus der PP-Population ausgeschlossen. Die folgenden Regeln definierten Prüfplanverletzer: 1) Patienten mit behandlungstreue < 75 %; 2) Patienten, die nach Randomisierung verbotene Antidiabetika für insgesamt ≥ 14 Tage oder ≥ 7 aufeinanderfolgende Tage einnahmen; 3) Patienten, die während der letzten 90 Tage der Studienphase insgesamt ≥ 14 Tage Kortikosteroide einnahmen; 4) Patienten, die während der letzten 90 Tage der Studienphase für ≥ 14 Tage die falsche Prüfintervention erhielten. Per Definition fehlten in der PP-Population in Woche 26 keine Daten für die Veränderung gegenüber der Baseline. Um die primäre Hypothese zu überprüfen, wurde die mittlere A1C-Veränderung des Sitagliptin-basierten Behandlungsparadigmas gegenüber der Baseline in Woche 26 mit dem Wert des Liraglutid-basierten Behandlungsparadigmas verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) der beiden Behandlungsparadigmen, wie sie via ANCOVA in der PP-Population geschätzt wurden. Das ANCOVA-Modell beinhaltete einen Begriff für das Behandlungsparadigma und eine Kovariate für den Baseline-A1C-Wert. Das Sitagliptin-basierte Behandlungsparadigma war dem Liraglutid-basierten Behandlungsparadigma bei der A1C-Senkung in Woche 26 nicht unterlegen, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI der Differenz zwischen den Gruppen geringer war als die Nichtunterlegenheitsgrenze von $\delta = 0{,}4$ %. Der Baseline-Wert wurde als Messung bei Visite 2/Woche 0/Tag 1 (Randomisierung) definiert. Wenn diese Messung nicht verfügbar war, wurde die Messung bei Visite 1/Woche -1 als Baseline-Wert verwendet. Wenn keine Messung verfügbar war, wurde der Baseline-Wert als fehlend behandelt. Eine Sensitivitätsmethode für den Umgang mit fehlenden Daten für A1C und FPG war die von Liang und Zeger vorgeschlagene Methode der longitudinalen Datenanalyse (LDA). Das LDA-Modell beinhaltete sowohl Baselinemessungen als auch Messungen nach der Baseline in der Reaktionsvariablen. Dieses Modell beinhaltete Haupteffektbegriffe für das Behandlungsparadigma, die Zeit (Woche 0, Woche 12 und Woche 26) sowie Interaktionsbegriffe zwischen Behandlungsparadigma und -zeit mit einer Beschränkung des gleichen Baseline-Mittelwerts über die Behandlungsparadigmen hinweg (aufgrund der Randomisierung). Zeit wurde als eine kategorische Variable behandelt, so dass keine Beschränkung für die Kurve der Mittel über der Zeit bestand. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation

		zwischen wiederholten Messungen wiederzugeben. Die LDA wurde in der Population des vollständigen Analyse-Sets (FAS) durchgeführt, einer sekundären Analysepopulation, die aus allen randomisierten Patienten bestand, die eine Baselinemessung und/oder mindestens eine Beobachtung für den Analyseendpunkt nach mindestens einer Dosis der Prüfintervention hatten. Zwei Sätze von relativen Tagesspannen für Woche 12 und Woche 26 wurden für Analysen in der FAS-Population verwendet. Im ersten Set von Zuordnungen wurden die Messungen nur Woche 12 bzw. Woche 26 zugeordnet, wenn sie relativ nahe am Zieldatum stattfanden. Woche 12 wurde als ≥ 8 Wochen nach Visite 2/Woche 0 und bis zu Visite 3/Woche 12 definiert; Woche 26 wurde als ≥ 9 Wochen nach Visite 3 definiert. Im zweiten Set von Zuordnungen wurden alle Messungen nach Visite 2/Woche 0 und bis zu Visite 3/Woche 12 der Woche 12 zugewiesen, und alle Messungen nach Visite 3/Woche 12 wurden der Woche 26 zugeordnet, unabhängig von der Tagesspanne. Für den Fall, dass es > 1 Messung innerhalb einer Tagesspanne gab, wurde der dem Zieldatum nächste Wert in der Analyse verwendet. Analysen der Anteile der Patienten, die die Glykämieziele von A1C < 7,0 % und < 6,5 % in Woche 26 erreichten, wurden in der PP- und in der FAS-Population mit der Miettinen- und Nurminen-Methode (M&N-Methode) durchgeführt, einer bedingungslosen, asymptotischen Methode. Bei Patienten, bei denen in den FAS - Populationen nach 26 Wochen keine A1C-Messung beobachtet wurde, wurde über multiple Imputation aus dem LDA-Modell ein imputierter A1C-Wert in Woche26 ermittelt und anschließend verwendet, um zu klassifizieren, ob der Patient die Glykämieziele von A1C < 7 % und < 6,5 % in Woche 26 erfüllte. Einzelheiten zu den multiplen Imputationen sind in Abschnitt 9.7.3.2 des Prüfplans dargestellt. Alle anderen kontinuierlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte, mit Ausnahme von Triglyzeriden, wurden mit der oben für A1C beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei der relevante Baseline-Wirksamkeitswert als Kovariate ersetzt wurde. Die Analyse der Triglyzeride, die in der Regel die Annahme der ANCOVA-Normalität verletzt, verwendete einen nicht-parametrischen Ansatz. Die Effekte innerhalb der Behandlung wurden anhand von Medianen und zwischen den Behandlungen anhand der Hodges-Lehmann-Schätzung mit einem entsprechenden verteilungsfreien 95 %-KI basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentests geschätzt. Die Analysemethoden, Populationen und Ansätze für fehlende Daten für Wirksamkeitsvariablen sind in Tabelle 4-268 zusammengefasst. Tabelle 4-268 (Anhang): Analysemethoden, Populationen und Ansätze für fehlende Daten für Wirksamkeitsvariablen

Analysis Strategy for Efficacy Variables

Endpoint/Variable (Description, Time Point)	Approach	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach
Primary				
Chang from baseline in A1C at Week 26	P S	ANCOVA LDA	PP FAS	N/A Model-based
Secondary				
Change from baseline in FPG at Week 26	P S	ANCOVA LDA	PP FAS	N/A Model-based
A1C Goals (<7.0%, <6.5%) at Week 26	P S	M&N M&N	PP FAS	N/A Multiple imputation
Other				
Percent change from baseline in lipid parameters except TG at Week 26	P	ANCOVA	PP	N/A
Percent change from baseline in TG at Week 26	P	Non-parametric ANCOVA	PP	N/A

P=Primary; S=Secondary.

Sicherheitsanalyse

Analysen der Sicherheit basierten auf der APaT-Population. Die APaT-Population umfasste alle randomisierte Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studientherapie erhalten hatten. Für Analysen auf der Grundlage von Labormessungen war mindestens ein Labortest nach der Baseline für die Aufnahme in die APaT-Population erforderlich. Bei der Beurteilung der Veränderung gegenüber der Baseline war auch eine Baseline-Messung erforderlich. Patienten, die während der gesamten Studiendauer die falsche Prüfintervention einnahmen, wurden nach der Prüfintervention, die sie tatsächlich einnahmen, und nicht nach der Prüfintervention, zu der sie randomisiert wurden, klassifiziert.

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine Überprüfung der Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht und Vitalzeichen. Für Sicherheitsanalysen wurden keine fehlenden Daten imputiert.

Die Analyse der Sicherheitsparameter folgte einem mehrstufigen Ansatz. Für unerwünschte klinische Ereignisse der Stufe 1 (symptomatische Hypoglykämie und ausgewählte unerwünschte gastrointestinale Ereignisse einschließlich niedriggradiger/bevorzugter Bezeichnungen von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Dyspepsie und die Gruppierung niedriggradiger/bevorzugter Bezeichnungen von Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Bauchbeschwerden und Oberbauchbeschwerden) wurden Inferenztests auf statistische Signifikanz mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Werte für den Vergleich zwischen den Gruppen geliefert.

Für nicht in Stufe 1 befindliche unerwünschte Ereignisse und vordefinierte Grenzen der Veränderung (PDLC) von Laborparametern wurden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Gruppen für Ereignisse in Stufe 2 (d. h. mindestens 4 Patienten erlebten das Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe) angegeben; für unerwünschte Ereignisse der Stufe 3 wurden nur tabellarische Zusammenfassungen erstellt.

Für die Überwachung des Profils von kontinuierlichen Laborparametern, Körpergewicht und Vitalparametern wurden zusammenfassende Tabellen der deskriptiven Statistiken und Plots der mittleren Veränderungen gegenüber der Baseline über die Zeit geliefert.

Tabelle 4-269 fasst die Analysestrategie für alle Sicherheitsendpunkte zusammen.

Tabelle 4-269 (Anhang): Analysestrategie für alle Sicherheitsendpunkte

Analysis Strategy for Safety Parameters

Tier	Safety Endpoint	p-Value	95% CI for Treatment Comparison	Descriptive Statistics
Tier 1	Any AE of symptomatic hypoglycemia	X	X	X
	Selected GI AEs (nausea, vomiting, diarrhea, constipation, dyspepsia, and abdominal pain)	X	X	X
Tier 2†	AE summary measures		X	X
	Specific AEs‡, SOCs, specific confirmed adjudicated CV SAEs, and PDLCs		X	X
	Any AE of hypoglycemia		X	X
	AEs of severe hypoglycemia		X	X
	Any			
	Requiring medical assistance			
	Not requiring medical assistance			
Tier 3	All endpoints listed after Tier 2 (above) that have incidence <4 patients in both treatment paradigms			X
	Additional hypoglycemia adverse event endpoints			X
	Change from baseline results (laboratory measurements, body weight, vital signs)			X

† Endpoints listed here qualified for Tier 2 only if the incidence was ≥4 patients in at least one of the treatment paradigms.
‡ Among those endpoints not pre-specified as Tier 1 endpoints.
SAE=Serious adverse event; SOC=System Organ Class; PDLC=Pre-defined Limit of Change; X = results were provided.

Analyse kardiovaskulärer (KV) Ereignisse

Die primäre Analyse von kardiovaskulären (KV) Ereignissen basierte auf schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die von einem externen Beurteilungsausschuss als KV-Ereignisse bestätigt wurden. Unterschiede zwischen den Gruppen und die assoziierten 95 %-Konfidenzintervalle wurden für alle derartigen Ereignisse sowie für die folgenden Kategorien, in die diese Ereignisse (wie vom Beurteilungsausschuss festgelegt) zusammengefasst wurden, geliefert (nach der M&N-Methode), wenn mindestens 4 Patienten das Ereignis in beiden Behandlungsgruppen erlebten:

- KV-Tod und plötzlicher Tod
- Kardiale Ereignisse, außer Herzinsuffizienz
- Zerebrovaskuläre Ereignisse
- Periphere Gefäßereignisse
- Herzinsuffizienz

Zusammenfassende Statistiken (Anzahl und Anteil) wurden für die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären und Herzinsuffizienz-Ereignissen, die zur Beurteilung geschickt wurden, und die Anzahl der Patienten mit bestätigten Ereignissen, bestätigten Nicht-Ereignissen und Ereignissen, die nicht vom externen Ausschuss beurteilt werde konnten, geliefert.

Analyse von Hypoglykämie

Die Analyse der Stufe 1 für Hypoglykämie umfasste die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen eines oder mehrere UE einer symptomatischen Hypoglykämie aufgetreten sind, unabhängig vom Glukosewert.

Die Analyse der Stufe 2 für Hypoglykämie umfasste die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen eines oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sind, unabhängig vom Glukosewert, wenn die Inzidenz mindestens 4 Patienten in einem oder in beiden Behandlungsparadigmen war.

- UE einer Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch)
- UE einer schweren Hypoglykämie, definiert als UE einer symptomatischen Hypoglykämie, die medizinische oder nichtmedizinische Unterstützung erforderten, unabhängig davon, ob diese Unterstützung stattgefunden hat. Diese Ereignisse wurden weiter unterteilt als:
  - Diejenigen, die medizinische Unterstützung erforderten. UE einer symptomatischen Hypoglykämie, die ein deutlich herabgesetztes Bewusstseinsniveau, Bewusstlosigkeit oder Krampfanfälle beinhalteten, wurden als medizinische Unterstützung erforderlich eingestuft, unabhängig davon, ob medizinische Unterstützung stattgefunden hat.
  - Diejenigen, die keine medizinische Unterstützung erforderten (d. h. die Episoden, die nichtmedizinische Unterstützung zur Behandlung erforderten).

Die oben unter Stufe 2 aufgeführten Endpunkte wurden als Stufe 3 betrachtet, wenn die Inzidenz bei beiden Behandlungsparadigmen < 4 Patienten betrug.

Die Stufe 3-Zusammenfassung der Hypoglykämie umfasste Folgendes basierend auf Episoden, die vom Prüfarzt als UE eingestuft wurden:

- Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit jedem der Folgenden, insgesamt und nach der niedrigsten berichteten Glukosekategorie (< 50 mg/dl, ≤ 70 mg/dl, > 70 mg/dl, oder unbekannt). Die niedrigste Glukosekategorie eines Patienten wurde nur dann als unbekannt klassifiziert, wenn für diesen Patienten keine Glukosemessungen verfügbar waren.
  1. alle Episoden (symptomatisch oder asymptomatisch)
  2. symptomatische Episoden
  3. asymptomatische Episoden
- Die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit Episoden, die auslösende Faktoren aufweisen, insgesamt und separat nach Faktor
- Die Anzahl der Episoden pro Patient
- Die Anzahl von jedem der Folgenden (summiert über alle

		Patienten hinweg). Die komplette Zusammenfassung enthielt einen Hinweis darauf, ob auslösende Faktoren vorhanden waren. 1. alle Episoden (symptomatisch oder asymptomatisch) 2. symptomatische Episoden 3. asymptomatische Episoden Eine Zusammenfassung von Patienten mit Episoden, die über die HA-eCRF berichtet wurden, aber vom Prüfarzt nicht als UE eingestuft wurden, wurde geliefert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für diese Studie sind keine Subgruppenanalysen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Sitagliptin +/- Glimepirid:** a) 326 b) 326 c) 269 **Liraglutid:** a) 327 b) 324 c) 253
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin +/- Glimepirid:** Abgebrochen während Phase A: n = 51 1. Unerwünschtes Ereignis n = 8 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 1 3. Lost-to-Follow-up n = 10 4. Non-Compliance gegenüber der Prüfintervention n = 1 5. Sonstiges n = 20 6. Arztentscheidung n = 1 7. Schwangerschaft n = 0 8. Abbruch durch den Patienten n = 10

		Liraglutid: Abgebrochen: n = 70 1. Unerwünschtes Ereignis n = 29 2. Mangelnde Wirksamkeit n = 0 3. Lost-to-Follow-up n = 7 4. Non-Compliance gegenüber der Prüfintervention n = 2 5. Sonstiges n = 15 6. Arztentscheidung n = 3 7. Schwangerschaft n = 1 8. Abbruch durch den Patienten n = 13
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Primäre Therapiephase**: 14. März 2011 bis 29. Februar 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Figure 10-1

Disposition of Patients

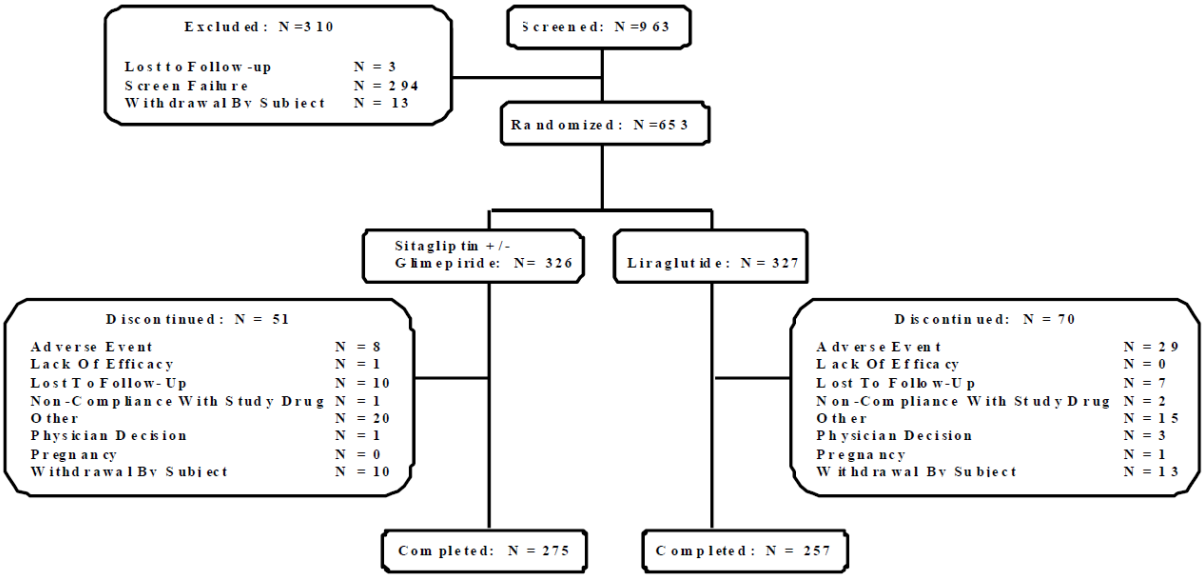


Abbildung 4-56: Flow-Chart zur Studie P403

Tabelle 4-270 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P801

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin in einer Dosis von mindestens 1500 mg/Tag. **<u>ZIELSETZUNGEN</u>** **Primär** (1) Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit Placebo auf HbA1c nach 18 Wochen (2) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin verglichen mit Placebo. **Sekundär** Nach 18 Wochen: 1. Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit Placebo auf Nüchtern-Plasmaglukose (FPG). 2. Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit Placebo auf 2-Stunden-Glukose nach der Mahlzeit nach einer Standardmahlzeit. 3. Einschätzung des Unterschieds der Wirksamkeit zwischen der Zugabe von Sitagliptin oder der Zugabe von Rosiglitazon auf HbA1c. 4. Einschätzung des Unterschieds der Wirksamkeit zwischen der Zugabe von Sitagliptin oder der Zugabe von Rosiglitazon auf das Körpergewicht. 5. Einschätzung des Unterschieds der Wirksamkeit zwischen der Zugabe von Sitagliptin oder der Zugabe von Rosiglitazon auf LDL-C. **<u>HYPOTHESE</u>** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin in einer Dosis von mindestens 1500 mg/Tag: **Primär** 1. Nach 18 Wochen Behandlung bewirkt die mittlere Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, eine größere Reduktion des HbA1c verglichen mit der bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. **Sekundär**

		Die Zugabe der Behandlung mit Sitagliptin verglichen mit Placebo bewirkt nach 18 Wochen*:* 1. eine größere Senkung der Nüchtern-Plasmaglukose (FPG). 2. eine größere Senkung der Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (PPG) während einer Standardmahlzeit.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 zu Sitagliptin 100 mg, Rosiglitazon 8 mg oder Placebo randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Patienten, die die unten aufgeführten Kriterien erfüllen, werden für die Aufnahme in die Studie rekrutiert. Alle Labormessungen müssen nach Fasten über Nacht mit einer Dauer von ≥ 12 Stunden durchgeführt werden. **Bei Visite 1** a) Der Patient hat Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM). b) Der Patient erhält derzeit eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag seit mindestens 10 Wochen und hat einen HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 11 % und wird für die Dauer der Studie bei einer stabilen Metformin-Dosis bleiben c) Der Patient ist bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 und ≤ 75 Jahre alt. d) Der Patient versteht die Studienverfahren, alternative Behandlungsmöglichkeiten und Risiken, die mit der Studie verbunden sind, und erklärt sich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligungserklärung abgibt. e) Der Patient ist ein Mann oder die Patientin ist eine Frau, die höchst unwahrscheinlich schwanger wird, was durch die Beantwortung mindestens einer der folgenden Fragen mit „Ja“ angezeigt wird: 1) Der Patient ist männlich. 2) Die Patientin ist eine chirurgisch sterilisierte Frau. 3) Die Patientin ist eine postmenopausale Frau im Alter von ≥ 45 Jahren mit > 2 Jahren seit der letzten Menstruation. 4) Der Patient ist eine nicht sterilisierte Frau vor der Menopause,

		die zustimmt: (1) 2 geeignete Verhütungsmethoden anzuwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern (entweder 2 Barrieremethoden oder eine Barrieremethode plus eine hormonelle Verhütungsmethode) oder (2) während der gesamten Studie ab **Screening-Visite/Visite 1** und für 14 Tage nach der letzten Dosis der Prüfintervention von heterosexueller Aktivität abzusehen. Siehe Abschnitt I.E.11.a. zur Beschreibung akzeptabler Verhütungsmethoden. **Bei Visite 2** f) HbA1c ≥ 7 % und ≤ 11 %, gemessen *bei oder innerhalb einer Woche nach* **Visite 2** (Der Wert bei Screening-Visite/Visite 1 kann verwendet werden, um dieses Kriterium zu beurteilen, falls **Visite 2** < 1 Woche nach **Visite 1** stattfand) **Bei Visite 3** g) Der Patient zeigt während des Run-in der Placebobehandlung eine Compliance von ≥ 75 % (gemessen anhand der Tablettenzählung). **<u>Ausschlusskriterien</u>** **Bei Visite 1** a) Der Patient nahm an einer Sitagliptin-Studie (MK - 0431) teil und erhielt eine Behandlung mit Sitagliptin oder einer verblindeten Therapie (die eigentliche Behandlung ist dem Prüfarzt noch nicht bekannt). b) Der Patient hat ein peripheres Ödem oder eine Vorgeschichte von peripheren Ödemen. c) Der Patient nimmt derzeit an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder -gerät teil oder hat innerhalb der letzten 12 Wochen nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung an einer solchen Studie teilgenommen oder plant daran teilzunehmen, und ist nicht bereit, von der Teilnahme an einer weiteren Studie Abstand zu nehmen. <u>Glukosestoffwechsel und Therapiekriterien</u> d) Der Patient hat eine Vorgeschichte von Typ-1-Diabetes mellitus oder von Ketoazidose e) Der Patient hat innerhalb der letzten 8 Wochen Insulin benötigt. <u>Patienten, die spezifische Behandlungen benötigen</u> f) Überempfindlichkeit oder Kontraindikation für jegliche Thiazolidinedion-Medikation (z. B. Rosiglitazon oder Pioglitazon) oder Biguanid-Medikation (z. B. Metformin). Hinweis: Kontraindikation basierend auf der Packungsbeilage/Fachinformation für das Land, in dem sich das Prüfzentrum befand. g) Der Patient nimmt an einem Gewichtsabnahme-Programm teil und ist nicht gewichtsstabil. h) Der Patient hat innerhalb der vergangenen 8 Wochen eine

Gewichtsabnahme-Medikation (z. B. Orlistat oder Sibutramin) begonnen oder plant, eine Gewichtsabnahme-Medikation während der Studie einzuleiten.

i) Der Patient hat innerhalb der 5 Wochen vor Visite 1 eine Änderung seiner Lipid- oder Schilddrüsenmedikation (z. B. neue Medikation oder Dosisänderung) gehabt oder benötigt eine Änderung seiner Lipid- oder Schilddrüsentherapie basierend auf den Laborergebnissen von Visite 1 (oder Visite 2, wenn der Patient nicht gefastet hat und die Lipidresultate bei Visite 2 erhoben wurden). Hinweis: Patienten können nach einem stabilen Regime für mindestens 5 Wochen erneut gescreent werden.

j) Der Patient erhält oder benötigte wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden.

k) Der Patient erhält oder benötigt wahrscheinlich ein immunsuppressives/immunmodulierendes Mittel (z. B. Cyclosporin, Methotrexat, Etanercept).

l) Der Patient hat sich innerhalb der letzten 30 Tage einem chirurgischen Eingriff in Allgemeinnarkose unterzogen oder hat während der Studie eine Operation geplant.

<u>Begleitkrankheit von Organen und Systemen</u>

m) Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-271.

Tabelle 4-271 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Visit 1 Exclusionary Laboratory Values		
Parameter	**RANGE**	
Hemoglobin - Male	<11 g/dL (110 g/L)	
Hemoglobin – Female	<10 g/dL (110 g/L)	
Serum ALT	>2.0-Fold Upper Limit of Normal (ULN)	
Serum AST	>2.0-Fold Upper Limit of Normal (ULN)	
Serum Creatinine – Men	≥ 1.4 mg/dL (123 µmol/L)	***OR*** estimated creatinine clearance (using Cockcroft-Gault formula) < 60mL/min.
Serum Creatinine – Women	≥ 1.3 mg/dL (114.9 µmol/l) in women	***OR*** estimated creatinine clearance (using Cockcroft-Gault formula) < 60mL/min.
TSH	Outside central laboratory normal range	
Triglycerides (TG)	>500mg/dl (5.65 mmol/L)	
C-peptide in patient possibly having Type 1 diabetes	≤ 0.8 ng/mL (0.26 mmol/L).	Only patients assessed by the investigator as *possibly* having type 1 diabetes should have C-peptide measured at **Visit 1.**

n) Der Patient hat eine Leberzirrhose oder eine aktive Lebererkrankung (außer Fettleber) oder ein nephrotisches Syndrom

		o) Der Patient hat innerhalb der letzten 6 Monate eine der folgenden Erkrankungen gehabt: • Akutes Koronarsyndrom (z. B. MI oder instabile Angina) • Koronararterienintervention (z. B. ACB oder PTCA) • Schlaganfall oder vorübergehende ischämische neurologische Störung p) Der Patient hatte innerhalb der letzten 3 Monate neue oder sich verschlechternde Zeichen oder Symptome einer koronaren Herzkrankheit. q) Der Patient hat eine schwere periphere Gefäßerkrankung (z. B. Claudicatio mit minimaler Aktivität, ein nicht heilendes ischämisches Ulkus oder eine Erkrankung, die wahrscheinlich eine Intervention z. B. mit Bypass oder eine Angioplastie erfordert. r) Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz (jede NYHA-Klasse) s) Der Patient ist HIV-positiv (gemäß Krankengeschichte) t) Der Patient weist eine klinisch bedeutsame hämatologische Störung (z. B. aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome, Thrombozytopenie) auf. u) Der Patient hat eine Krankengeschichte mit Malignität **Ausnahme:** (1) Patienten mit adäquat behandeltem Nicht-Melanom-Hautkarzinom oder Karzinom-in-situ der Zervix können teilnehmen; (2) Patienten mit anderen Malignitäten, die ≥ 5 Jahre vor dem Screening erfolgreich behandelt wurden, wobei gemäß dem Urteil sowohl des Prüfarztes als auch des behandelnden Arztes eine angemessene Nachuntersuchung keine Hinweise auf ein Wiederauftreten vom Zeitpunkt der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Screenings ergeben hat; und (3) Patienten, die nach der gemeinsamen Meinung des Monitors von MSD und des Prüfarztes höchstwahrscheinlich während der Dauer der Studie kein Rezidiv erleiden. Patienten mit einer Krankengeschichte mit Leukämie, Lymphom, malignem Melanom und myeloproliferativer Erkrankung sind jedoch unabhängig von der Zeit seit der Behandlung nicht für die Studie geeignet, und in solchen Fällen werden keine Ausnahmen gelten. **<u>Andere Kriterien:</u>** v) Der Patient hat einen Body-Mass-Index (BMI) < 20 kg/m2 oder > 43 kg/m2. w) Der Patient ist ein Konsument von Freizeit- oder illegalen Drogen oder hatte (in den letzten 5 Jahren) eine neuere Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit. x) Die Patientin ist schwanger oder stillt oder hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest oder erwartet, während der geplanten Dauer der Studie schwanger zu werden. y) Die Patientin wird erwartungsgemäß innerhalb der Studiendauer Eizellen spenden. z) Der Patient beabsichtigt, während der Dauer der Studie Blutprodukte zu spenden oder zu erhalten. aa) Der Patient hat eine schlecht kontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck > 165 mmHg oder diastolischer Blutdruck

> 95 mmHg bei Visite 1. Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Die Patienten können ihre Blutdruckmedikation anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn wiederholte Blutmessungen bei Visite 3 nicht mehr die Ausschlusskriterien erfüllen.

Bei Visite 2

bb) Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-272.

Tabelle 4-272 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Visit 2 Exclusionary Laboratory Values		
TEST	**RANGE**	**COMMENTS**
Fasting plasma glucose	> 270 mg/dL (14.99 mmol/L).	A consistent measurement (repeated and confirmed within 7 days) and glycemic control is not considered likely to improve with diet and exercise counseling.

cc) Der Patient hat eine Vorgeschichte von viraler Hepatitis (Hepatitis B oder C).

dd) Der Patient zeigt eine klinisch signifikante EKG-Anomalie, die den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes bei Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt, oder das anzeigt, dass der Patient die Ausschlusskriterien „n“, „o“ oder „p“ von Visite 1 erfüllt.

Bei Visite 3

ee) Einen nüchternen Fingerstich-Glukosewert am Prüfzentrum von > 270 mg/dl (14,99 mmol/l).
Hinweis: Wenn der Prüfarzt davon ausgeht, dass der Wert nicht die jüngste Blutzuckerkontrolle des Patienten auf der Grundlage der SBGM-Werte des Patienten widerspiegelt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Die aktuelle Visite sollte in eine ungeplante Visite geändert und der Patient für Visite 3/Tag 1 neu einbestellt werden. Wenn der Patient bei der neu eingeplanten Visite 3/Tag 1 dieses Ausschlusskriterium erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden.

ff) Der Patient hat einen positiven Urinschwangerschaftstest (vor der Zuteilung des Patienten durchzuführen).

gg) Der Patient hat eine signifikante Veränderung des EKG, des Laborwerts oder des klinischen Zustandes seit seiner ersten Visite entwickelt.

hh) Der Patient hatte während der Run-in-Phase (d. h. seit Visite 1) eine Änderung in seinem Lipid-verändernden Regime oder Schilddrüsenersatzregime

ii) Der Patient hat eine schlecht kontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck > 165 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 95 mmHg.

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden angewiesen, ihre doppelblinde Medikation während der Behandlungsphase einmal täglich einzunehmen (1 Sitagliptin 100-mg-Tablette, 2 Rosiglitazon 4-mg-Kapseln oder ihre passenden Placebos). Die Patienten wurden auch angewiesen, ihre stabile Metformindosis während der doppelblinden Behandlungsphase (von SPONSOR geliefert, offen) fortzusetzen. Die Patienten wurden angewiesen, an Tagen mit doppelblinden Studienvisiten (Visite 4, 5 und 7) die morgendliche Dosis ihrer Prüfintervention sowie das offene Metformin zurückzuhalten. Die Patienten wurden angewiesen, ihre Prüfintervention nach der Entnahme von Nüchtern-Blutproben und vor dem Frühstück zu nehmen. Die letzte Dosis der doppelblinden Prüfintervention wurde zu Hause am Tag vor Visite 8 (Woche 18) eingenommen für Patienten, die nicht am MTT (Mahlzeittoleranztest) teilnahmen, und bei Visite 8, 30 Minuten vor der Einnahme der Mahlzeit eingenommen für Patienten, die am MTT teilnahmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline in Woche 18. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** Veränderung der FPG in Woche 18 gegenüber der Baseline und Veränderung der Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit gegenüber der Baseline in Woche 18. **Andere Wirksamkeitsendpunkte:** Veränderung gegenüber der Baseline für das Verhältnis Proinsulin vor der Mahlzeit zu Insulin, die Konzentration von Proinsulin, Insulin und C-Peptid vor der Mahlzeit und 2 Stunden nach der Mahlzeit, die inkrementelle Glukose 2 Stunden nach der Mahlzeit (über dem Spiegel zu Beginn der Mahlzeit), HOMA-BC [20*(Nüchtern-Insulin in µIE/ml)/((FPG in mg/dl)/18 - 3,5)] und HOMA-IR [(Nüchtern-Insulin in µIE/ml) * (FPG in mg/dl)/(22,5*18)] in Woche 18 waren von Interesse. Anteil der Patienten, die die Glykämieziele von HbA1c < 6,5 % und < 7,0 % in Woche 18 erreichten. Primäres Interesse war das Ziel von < 7,0 %; das Ziel von < 6,5 % war sekundär. Für Endpunkte, die vom Lipidpanel gemessen oder abgeleitet wurden (d. h. Gesamtcholesterin, Triglyzeride, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, TG/HDL-C-Verhältnis und Gesamtcholesterin zu HDL-C), war die prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 18 die Reaktion von Interesse. **Sicherheit und Verträglichkeit** Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde durch eine Überprüfung der unerwünschten Ereignisse, der Blutchemie, der Hämatologie, des Körpergewichts und der Vitalzeichen beurteilt. Hypoglykämie, Ödem und

		ausgewählte gastrointestinale Ereignisse (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen) wurden als unerwünschte Ereignisse der Stufe I definiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtaufnahme von 270 Patienten ergab 90 Patienten randomisiert zu Sitagliptin, 90 Patienten zu Placebo und 90 Patienten randomisiert zu Rosiglitazon. Unter der Annahme, dass ungefähr 15 bis 20 % der Patienten, die die Studie ohne eine Messung nach der Randomisierung abbrachen, wurden ungefähr 75 Patienten in der Sitagliptin-Gruppe, 75 Patienten in der Placebogruppe und 75 Patienten in der Rosiglitazon-Gruppe in die Analyse einbezogen. Die primäre Analyse war die Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline. Bei Verwendung einer Standardabweichung von 1,0 % für die Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline hatte die Stichprobengröße von 75 Patienten mit Sitagliptin und mit Placebo eine statistische Power von 91 %, um einen wahren Unterschied von 0,55 % in der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline zwischen Sitagliptin und Placebo festzustellen, für einen zweiseitigen Test mit $\alpha = 0,05$. Bei 75 Patienten in der Sitagliptin-Gruppe und 75 Patienten in der Rosiglitazon-Gruppe betrug die Halbbreite des 95 %-Konfidenzintervalls für den Unterschied der Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline 0,32 (unter der Annahme einer gemeinsamen Standardabweichung von 1 %). Diese Standardabweichung von 1,0 % war die Obergrenze eines 95 %-Konfidenzintervalls für die behandlungsadjustierte Schätzung der SD nach Woche 12 unter Verwendung von Patienten aus der Studie 010 mit HbA1c-Baseline-Werten im Bereich für die Aufnahme in diese Studie. Angesichts des multinationalen Charakters dieser Studie war es ratsam, diese konservative Schätzung der SD zu erwägen. Der beobachtete Unterschied der Veränderung gegenüber der Baseline für HbA1c in Woche 12 zwischen Sitagliptin und Placebo in Phase-IIb-Studien betrug –0,77 (mit 95 %-KI von –0,96 bis –0,58) für 50 mg b.i.d. (Studie 010) bzw. - 0,56 (mit 95 %-KI von –0,75 bis –0,36) für 100 mg q. d. (Studie 014).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der	

	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Daten vorhanden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Neben dem Prüfzentrum wird der Zuteilungsplan keine formale Stratifikationsvariable enthalten. Ein blockierter Randomisierungsplan wird verwendet, und jedem Prüfzentrum werden ein oder mehrere Blöcke zugeteilt, um eine ausgewogene Verteilung der Behandlungszuteilungen an jedem Prüfzentrum zu gewährleisten.
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	Keine Daten vorhanden.
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?	Keine Daten vorhanden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Keine Daten vorhanden. Diese Studie wird mit internen Verblindungsverfahren durchgeführt. Für die endgültige Analyse wird die offizielle klinische Datenbank erst nach Abschluss der medizinisch-wissenschaftlichen Prüfung, der Identifizierung von Protokollverletzern, der Erklärung der Vollständigkeit der Daten und der Erstellung und Genehmigung eines statistischen Analyseplans (SAP), der weitere Einzelheiten zu den in diesem Abschnitt beschriebenen Methoden enthält, freigegeben.
11b	Falls relevant,	Alle Arzneimittel, einschließlich passender Placebos, wurden in

	Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	verblindeter Weise verabreicht. Während der einfach verblindeten Run-in-Phase für Placebo (Visite 2 bis Visite 3) nahmen die Patienten täglich für zwei Wochen vor der Randomisierung Placebo für Rosiglitazon 8 mg (zwei Placebokapseln passend zu 4-mg-Kapseln) und Sitagliptin 100 mg (ein Placebo passend zur 100-mg-Tablette) ein. Während der randomisierten doppelblinden Phase (Visite 3 bis Visite 8) nahmen die Patienten täglich morgens Rosiglitazon 8 mg (verabreicht als zwei 4-mg-Kapseln) oder 2 passende Placebokapseln und Sitagliptin 100 mg (eine Tablette) oder eine Placebotablette ein. Offenes Metformin wurde ab Visite 2 vom SPONSOR als orale 500-, 850- oder 1000-mg-Tabletten geliefert
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Wirksamkeitsanalysen</u>** Um die primäre Hypothese zu überprüfen, wurde die mittlere HbA1c-Abnahme durch Sitagliptin gegenüber der Baseline in Woche 18 mit der von Placebo verglichen, unter Verwendung der Mittel der kleinsten Quadrate (LS) von der Sitagliptin- und Placebo-Behandlungsgruppen, wie sie durch die Analyse der Kovarianz (ANCOVA) geschätzt wurden. Der Unterschied der Wirksamkeit zwischen Sitagliptin und Rosiglitazon wird ebenfalls mit den LS-Mitteln aus dem ANCOVA-Modell abgeschätzt. Das ANCOVA-Modell beinhaltet einen Term für die Behandlung und den Baseline-HbA1c-Wert als eine Kovariate. Als explorative Analyse werden Wechselwirkungen zweiter Ordnung zwischen Behandlung und Baseline-Wert beurteilt. Der Behandlungseffekt über die Prüfzentren hinweg wird für HbA1c in Woche 18 mit deskriptiven Statistiken und Konfidenzintervallen zusammengefasst. Kontinuierliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte werden unter Verwendung der obigen für HbA1c beschriebenen ANCOVA-Methode analysiert, wobei die relevante Baseline-Wirksamkeitsmessung als Kovariate ersetzt wurde. Für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte werden die Annahmen für das ANCOVA-Modell mittels Shapiro-Wilk-Statistiken auf Normalität und Levenes Test auf Homogenität der Varianzen zwischen den Behandlungsgruppen überprüft. Werden erhebliche Abweichungen von den Annahmen festgestellt, wird ein robuster M-Schätzungsansatz zum gleichen ANCOVA-Modell verwendet, um die Primäranalyse zu untermauern. Eine nichtparametrische Analyse oder Datentransformationen können auch zur weiteren Klärung verwendet werden. Der sekundäre Analyseansatz für den Umgang mit fehlenden Daten ist eine Generalisierung des ANCOVA-Modells zur Berücksichtigung der wiederholten Messungen bei jedem Patienten über die Zeit. Dies ist ein einzelnes, longitudinales Modell mit Termen für die Interaktionen zwischen der Woche (als kategoriale Variable behandelt) und Folgendem: Behandlung und Baseline-HbA1c-Wert als Kovariate. Ein

		unstrukturiertes Varianz-/Kovarianzmodell wird verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen zu erfassen. Eine Analyse des Anteils der Patienten, die die HbA1c-Ziele in Woche 18 erreichten (< 7,0 % primär, < 6,5 % und < 7,5 % sekundär), wird unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt, mit einem Term für Behandlung und Baseline-HbA1c-Wert als Kovariate. Eine Time-to-Discontinuation-Analyse wird mit dem Kaplan-Meier-Schätzer und dem Log-Rank-Test durchgeführt. Der Anteil der Patientenabbrüche in jeder Behandlungsgruppe wird zusammengefasst. **Sicherheitsanalyse** Die primäre Population für die Sicherheitsanalyse ist die „All-Patients-as-Treated"(APaT)-Population. Die Sicherheit und Verträglichkeit werden durch eine Überprüfung der Sicherheitsparameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Laborsicherheitsparameter, Körpergewicht und Vitalzeichen. Kontinuierliche Sicherheitsendpunkte (einschließlich Körpergewicht und LDL-C) werden mittels ANCOVA-Modell wie für die Wirksamkeitsparameter beschrieben analysiert. Der Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Körpergewichts um 3 kg und der Anteil der Patienten mit einem Anstieg des LDL-C um 15 % werden ebenfalls untersucht. Die Analyse der Sicherheitsparameter folgt einem mehrstufigen Ansatz. Für die klinischen unerwünschten Ereignisse der Stufe 1, das Körpergewicht und LDL-C liefern Inferenztests statistische Signifikanzniveaus für Vergleiche zwischen Gruppen. UE der Stufe 1 beinhalten Hypoglykämie, Ödem (Pooling von nicht anderweitig spezifiziertem Ödem und peripherem Ödem) und ausgewählte GI-Ereignisse (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen). Vergleiche der Anteile der Patienten werden unter Verwendung von Fishers Exakt-Test und Konfidenzintervallen für die Unterschiede zwischen den Gruppen mithilfe der Wilson-Score-Methode durchgeführt. Die folgenden unerwünschten Ereignisse werden zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung von 95 %-Konfidenzintervallen verglichen, vorausgesetzt, dass die Inzidenz des unerwünschten Ereignisses in einer oder mehreren Behandlungsgruppen mindestens 2 % beträgt; andernfalls werden die Ereignisse einfach nach Behandlungsgruppen tabellarisch dargestellt. • Eine oder mehr schwere unerwünschte Ereignisse (gesamt) (möglicherweise, wahrscheinlich, definitiv) arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse(gesamt) • Schwere unerwünschte Ereignisse (gesamt) • Abbrüche aufgrund einer unerwünschten Erfahrung (gesamt) • Unerwünschte Ereignisse nach Körpersystem Für vordefinierte Grenzwerte der Änderung werden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Abnormität in jeder Behandlungsgruppe angezeigt und mit 95 %-Konfidenzintervallen verglichen, wenn die

		Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen mindestens 2 % beträgt, andernfalls werden die Ereignisse einfach nach Behandlungsgruppen tabellarisch dargestellt. Zusammenfassende Statistiken und die mittleren Veränderung oder prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline als Diagramm über die Zeit für kontinuierliche Laborwerte und Vitalzeichen werden ebenfalls geliefert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalyse</u>** Es werden Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (d. h. Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline) durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Behandlungseffekte über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent sind. Die wichtigsten Subgruppen sind definiert durch den Baseline-HbA1c-Spiegel (< 8 %, ≥ 8 % bis < 9 % und ≥ 9 %), Alter (≤ Median, > Median), Geschlecht, Rasse (weiß und andere), BMI (≤ Median, > Median) und Dauer des Diabetes (≤ Median, > Median). Die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Ebenen der oben genannten Merkmale hinweg wird bewertet, indem die Schätzung der Differenz (mit dem 95 %-KI) zwischen der Sitagliptin-Behandlungsgruppe und der Placebogruppe innerhalb jeder Ebene des jeweiligen Merkmals aufgetragen wird. Die Schätzungen (95 %-KI) werden aus dem ANCOVA-Modell mit Termen für die Behandlung, Interaktion der Behandlung nach Subgruppe und Baseline-HbA1c-Wert als Kovariate abgeleitet. Wenn der Subgruppenfaktor der Baseline-HbA1c-Spiegel ist, wird er einmal in das Modell aufgenommen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	**Sitagliptin:** a) 94 b) 91 c) 86 **Rosiglitazon:** a) 87 b) 87 c) 85 **Placebo:**

	berücksichtigt wurden	a) 92 b) 88 c) 83
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin:** Abgebrochen: n = 9 1. Unerwünschtes Ereignis: n = 3 2. Lost-to-Follow-up: n = 0 3. Einwilligung von Patient zurückgezogen: n = 4 4. Mangelnde Wirksamkeit: n = 0 5. Prüfplanverletzung: n = 1 6. Andere Gründe: n = 1 **Rosiglitazon:** Abgebrochen: n = 2 1. Unerwünschtes Ereignis: n = 2 2. Lost-to-Follow-up: n = 0 3. Einwilligung von Patient zurückgezogen: n = 0 4. Mangelnde Wirksamkeit: n = 0 5. Prüfplanverletzung: n = 0 6. Andere Gründe: n = 0 **Placebo:** Abgebrochen: n = 8 1. Unerwünschtes Ereignis: n = 1 2. Lost-to-Follow-up: n = 2 3. Einwilligung von Patient zurückgezogen: n = 1 4. Mangelnde Wirksamkeit: n = 3 5. Prüfplanverletzung: n = 0 6. Andere Gründe: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	18-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Daten vorhanden.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

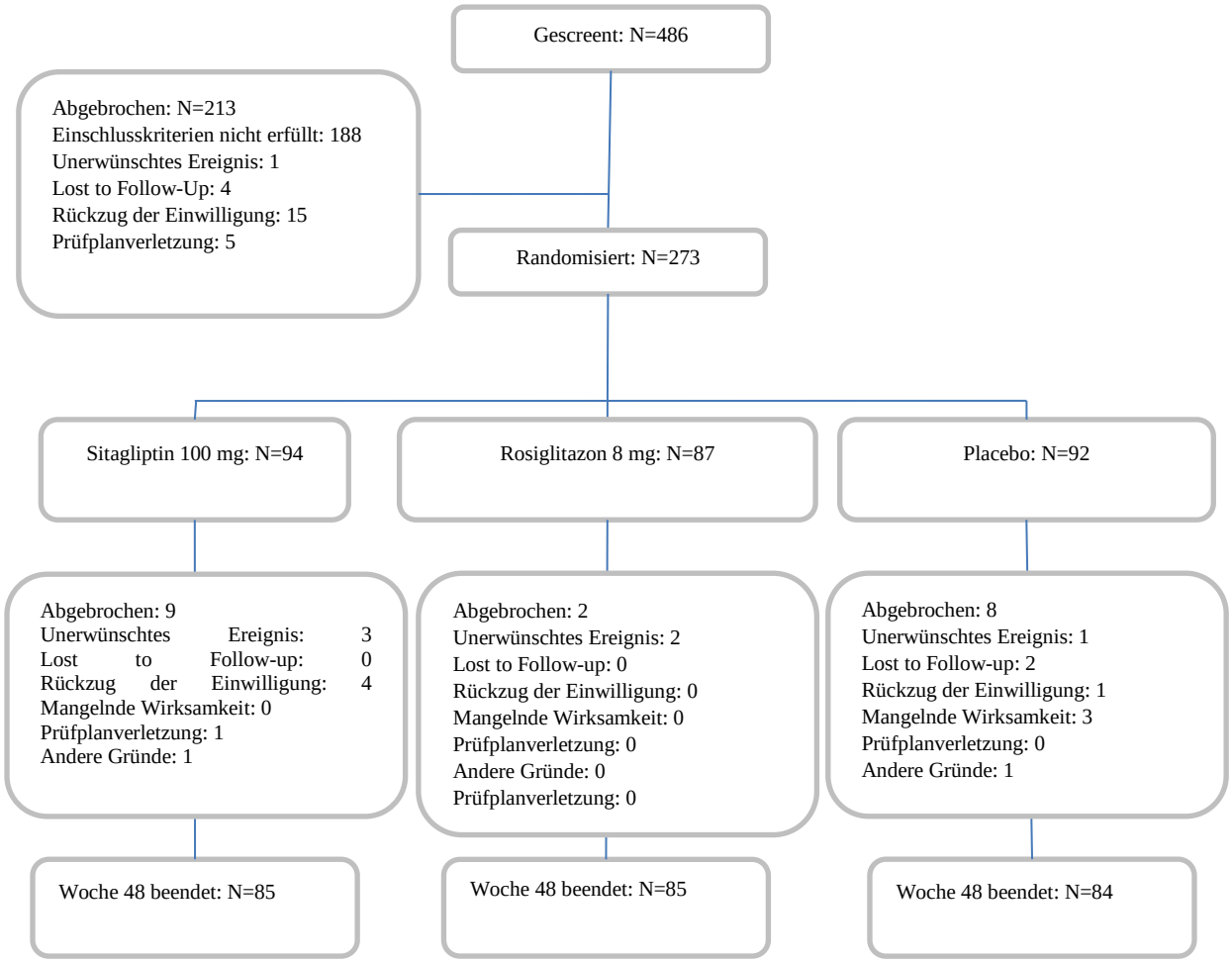


Abbildung 4-57: Flow-Chart zur Studie P801

Tabelle 4-273 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P803

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin (Dosis mindestens 1.500 mg/Tag) waren die primären Studienziele: 1) Bewertung der Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid auf den HbA1c-Wert nach 30 Wochen. 2) Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid. Die sekundären Studienziele waren die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid auf 1. die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse 2. das Körpergewicht 3. die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose) 4. den Anteil der Patienten, die HbA1c-Zielwerte erreichen (<6,5 %; <7,0 %). Die primären Studienhypothesen waren: 1. Nach einer Behandlung über 30 Wochen ist die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die Sitagliptin erhalten haben, nichtunterlegen gegenüber der Veränderung bei Patienten, die Glimepirid erhalten haben. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. Die sekundären Studienhypothesen waren: 1. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glimepirid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen zur Folge haben. 2. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glimepirid eine geringere Gewichtszunahme gegenüber dem Ausgangswert zur Folge haben.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie. Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder Glimepirid (1-6 mg pro Tag).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit	– Bei der Auswertung des Anteils der Patienten, die in Woche 30 die HbA1c-Zielwerte erreichten, wurden außer der Berechnung der Odds Ratios mithilfe der logistischen Regression zusätzlich die 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) für die Unterschiede der Häufigkeiten und die relativen Risiken

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	nach der Methode von Miettinen und Nurminen bzw. mit dem Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH-)Test berechnet. – Zusätzlich zur geplanten Auswertung der EQ-5D-Ergebnisse in der PP-Population wurde auch eine Auswertung in der FAS-Population durchgeführt. – Subgruppenauswertungen nach Rasse wurden für die Kategorien weiß, schwarz, asiatisch und andere durchgeführt, d.h. die Kategorie hispanisch entfiel, da diese als ethnische Zugehörigkeit anstelle von Rasse dokumentiert wurde. Der Prüfplan versäumte versehentlich die Berücksichtigung des Interaktionsfaktors Studienland im RM-ANCOVA-Modell. Der Faktor Studienland wurde in die Auswertung aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** **Bei Visite 1 (Screening-Visite)** 1. Der Patient leidet an T2DM. 2. Der Patient ist ≥18 Jahre alt. 3. Der Patient erhält, bei unzureichender Blutzuckereinstellung (HbA1c ≥6,5 % und ≤9,0 %), eine stabile Dosis Metformin und wird diese voraussichtlich auch beibehalten (mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 12 Wochen). 4. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu. 5. Das Eintreten einer Schwangerschaft beim Patienten is hochgradig unwahrscheinlich. 6. Der Patient ist männlich oder eine Frau, bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist. **Bei Visite 3** 7. Der Patient zeigt eine Compliance ≥85 % mit den einfachblinden Plazebotabletten während der Run-in-Phase **<u>Ausschlusskriterien</u>** **Bei Visite 1** <u>Glukosemetabolismus und Kriterien für eine Behandlung</u> 1. Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose in der Anamnese. ODER Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes, bestätigt durch ein C-Peptid <0,7 ng/ml (<0,23 nmol/l). 2. **Insulinbedarf** in den vergangenen 12 Wochen Insulin <u>Patienten, die bestimmte Therapien benötigen</u> 3. Innerhalb der vergangenen 12 Wochen: DPP-4-Inhibitor, einem Sulfonylharnstoff, einem Meglitinid, Biguaniden außer Metformin, α-Glukosidaseinhibitoren, GLP-1-Mimetika (z. B. Exenatid), PPARγ-Agonisten oder Insulin. 4. Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber beliebigen Sulfonylharnstoffen 5. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion 6. Medikation zur Körpergewichtsreduktion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Kortikosteroide 8. Immunosuppressiva/Immunmodulatoren 1. in den vergangenen 30 Tagen chirurgischer Eingriff durchgeführt oder eine größere Operation geplant. 2. in den vergangenen 8 Wochen eine Studienmedikation erhalten <u>Begleiterkrankungen von Organen und Systemen</u> 3. Serum-ALT oder -AST über dem 2-fachen des oberen Normbereichs 4. Serumkreatinin ≥1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen **oder** geschätzte Kreatinin-clearance <60 ml/min 5. unzureichend eingestellter Hypertonus (d.h. systolischer Blutdruck >160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck >90 mm Hg). 6. Triglyzeridwert (TG) >500 mg/dl (5,65 mmol/l) auf. 7. TSH außerhalb des Normalbereichs des Labors 8. Der Patient hat eine Zirrhose oder eine aktive Lebererkrankung (außer einer Fettleber). 9. Akutes Koronarsyndrom, Eingriff an den Koronararterien, Schlaganfall oder transiente ischämische neurologische Erkrankung in den vergangenen 12 Wochen 10. Schwere periphere vaskuläre Erkrankung. 11. Behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz oder es liegen lt. offiziellem Labelling im Studienland andere Kontraindikationen für die Anwendung von Metformin vor. 12. Der Patient ist HIV-positiv. 13. Der Patient leidet an einer klinisch bedeutsamen hämatologischen Erkrankung. 14. Positiver Schwangerschaftstest. Der Patient hat eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte. **Bei Visite 2 (2 Wochen vor Randomisierung)** 15. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose <110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder >240 mg/dl (13,33 mmol/l) **Bei Visite 3** 16. Der Patient weist im Zentrum eine Fingerstick-Glukose <110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder >240 mg/dl (13,33 mmol/l) auf. 17. Positiver Schwangerschaftstest. **Weitere Kriterien** 18. Der Patient weist einen Body Mass Index (BMI) <20 kg/m2 oder >40 kg/m2 auf. 19. Der Patient ist nicht gewillt, sich an Einschränkungen bezüglich des Alkoholkonsums zu halten. 20. Der Patient verwendet zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Mode- bzw. illegale Drogen oder hat in der jüngeren Vergangenheit (innerhalb des letzten Jahres) Alkohol oder Drogen missbraucht oder war davon abhängig. 21. Beim Patienten liegen andere Umstände oder Behandlungen vor, die nach Meinung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Studiensponsors ein Risiko für den Patienten darstellen könnten oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bei denen eine Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre. 22. Eingeschränkte Geisteskraft oder andere Gründe, die ein Befolgen der Studienanforderungen erschweren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	109 Studienzentren in 22 Länder (Schweiz, Kolumbien, Panama, Costa Rica, Dänemark, Österreich, Deutschland, Peru, Republik Korea, Frankreich, Italien, Spanien, Guatemala, Brasilien, Neuseeland, Chile, Malaysia, Indien, Polen, Ecuador, Mexiko, Großbritannien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Placebo-Run-in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 30 Wochen Metformin in einer Dosis von mindestens 1500 mg pro Tag (orale Einzeldosis) in Kombination mit Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder mit Glimepirid (1-6 mg pro Tag) Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosiserhöhungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden. Patienten, bei denen unter Glimepirid 1 mg weiterhin hypoglykämische Episoden auftraten, sollten die Behandlung mit Glimepirid/Glimepirid-Plazebo unterbrechen. Patienten, bei denen Hypoglykämien auftraten, konnten ohne Glimepirid/Glimepirid-Plazebo in der Studie verbleiben, solange keine Abbruchkriterien erfüllt waren. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Glimepirid/Glimepirid-Plazebo sollte die Dosiserhöhung nicht über die Dosis hinaus erfolgen, bei der ursprünglich die Hypoglykämie aufgetreten war.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</u>** – Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30. **<u>Weitere Wirksamkeitszielkriterien</u>** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30: – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – FPG – Triglyzeride (mg/dL) – LDL-C (mg/dL) – HDL-C (mg/dL) – Total cholesterol (mg/dL) – Non-HDL-C (mg/dL) – Triglyzerid/HDL-C Verhältnis Erreichen der HbA1c-Zielwerts nach 30 Wochen(<6,5 % bzw. <7,0 %) **<u>Sicherheitszielkriterien</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.- unerwünschte Ereignisse **<u>Qualitätssicherung der Daten</u>** Weltweit vom Studiensponsor durchgeführte klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, wie sie von Firmen- und Abteilungs-SOPs (Standard Operating Procedures) festgelegt werden. Qualitätskontrollmaßnahmen sind integraler Bestandteil sämtlicher klinischer Studienaktivitäten und werden von den Mitarbeitern ausgeführt, die für die tatsächliche Studiendurchführung verantwortlich sind. Zu diesen Maßnahmen gehören unter anderem On-Site-Monitoring, Berichten unerwünschter Ereignisse, Überprüfung klinischer Studiendaten der Patienten und entsprechender Datenbanken sowie der Review klinischer und regulatorischer Dokumente. Maßnahmen der Qualitätssicherung werden organisatorisch unabhängig von der Qualitätskontrolle durchgeführt. Im Rahmen eines etablierten und umfassenden Programms führt die Abteilung für Qualitätssicherung regelmäßig Audits der angewendeten Qualitätskontrollmaßnahmen durch, um ein Einhalten der entsprechenden Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie von Firmenrichtlinien und -prozeduren sicherzustellen. Solche Audits umfassen unter anderem eine Bewertung der Effizienz von Monitoring, Datenmanagement, Berichten unerwünschter Ereignisse und des Reviews klinischer und regulatorischer Dokumente. Ein Prüfarzttreffen wurde durchgeführt, um alle Studienmaßnahmen und die Verantwortlichkeiten der Prüfer nach GCP vorzustellen. Bei diesem Treffen wurde die Studiendurchführung erklärt und es wurden Anweisungen bereitgestellt, um die Genauigkeit und Konsistenz der Datenerhebung sicherzustellen. Ein Zentrallabor wurde eingesetzt, um die Analysen der Laborwerte in allen Studienzentren zu vereinheitlichen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienstart.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fallzahl von 525 Patienten pro Studienarm: – Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 30 in der Per-Protocol-Population. – Die Gruppengröße von 425 Patienten führt zu einer Power von mindestens 90 %, um für eine Grenze von δ(HbA1c)=0,4 % und einer Standardabweichung von 0,9 % Nichtunterlegenheit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Unterschied zwischen Sitagliptin und Glimepirid maximal 0,2 % beträgt. – Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 15–20 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie waren keine Zwischenauswertungen vorgesehen. Gründe, die zum Studienabbruch führten konnten: a. Widerruf der Einwilligung oder Patient verlangt den Abbruch der Studienteilnahme. b. Hypoglykämie c. Hyperglykämie d. Erhöhung von ALT/AST, wie im Prüfplan definiert e. Serumkreatinin konsistent ≥1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) bei Männern und ≥1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Frauen bzw. geschätzte Kreatininclearance <60 ml/min • f. Patient benötigt eine Medikation, die im Prüfplan als nicht zulässig klassifiziert ist g. Schwangerschaft h. Jeder medizinische Zustand, bei dem Metformin lt. offiziellem Labelling im Studienland kontraindiziert ist. i. Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderungen des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben. Wenn ein Patient die Einnahme der Studienmedikation abbrach, wurde eine sogenannte Studienabbruch-Visite (Discontinuation Visit) durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Studienland stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten sequenziell die nächste im Studienzentrum verfügbare Allokationsnummer und begannen die doppelblinde Behandlungsphase, mit Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu Sitagliptin 100 mg oder zu Glimepirid 1 mg. Der Allokationsplan wurde per Computer generiert; die Allokationsnummern wurden den Patienten mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Patienten wurden nach Studienland stratifiziert. Die Zuteilung der Allokationsnummern erfolgte bei **Visite 3/Tag 1**.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	Jeder Studienteilnehmer konnte nur eine einzige Allokationsnummer erhalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfärzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patientens mitgeteilt. Die Fläschchen mit der Studienmedikation, die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten und Personal am Studienzentrum sowie das Personal des Studiensponsors waren während der Studienphase gegenüber der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Patienten sichergestellt sowie dadurch, dass die Medikation, die an die Behandlungsgruppen verteilt wurde, identisch erschien.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30: – Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland), und HbA1c-Ausgangswert. – A-priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach 30 Wochen: δ=0,4 % – Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. – Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30: Visuelle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analogskala des EQ-5D, FPG, Triglyzeride (mg/dL), LDL-C (mg/dL), HDL-C (mg/dL), Total cholesterol (mg/dL), Non-HDL-C (mg/dL), Triglyzerid/HDL-C Verhältnis: – Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. – Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. – Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. Erreichen des HbA1c-Zielwerts nach 30 Wochen (<6,5 % bzw. <7,0 %) – Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. – Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. – Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. **Sicherheitszielkriterien** Symptomatische Hypoglykämien: – Deskriptive Darstellung des relativen Anteils – Hazard Ratios mittels komplementäre Log-Log-Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten für den 52-Wochenzeitraum berechnet (wurden vor Entblindung der Daten am 06.11.2009 in Analyseplänen konfirmatorisch festgelegt). – Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen: – Deskriptive Darstellung des relativen Anteils – Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: Körpergewicht, Laborparameter, Vitalzeichen: – Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums; Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. – Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).
12b	Weitere Analysen, wie	A-priori definierte Subgruppenanalysen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Veränderung des HbA1c-Wertes – Land – HbA1c-Ausgangswert (< oder ≥ Median) – Geschlecht – Rasse (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) – Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino oder nicht) – Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre – Body Mass Index (Ausgangswert): > oder ≤ Median – Zeit seit der Diagnose eines Diabetes: > oder ≤ mediane Zeit seit der Diagnose eines Diabetes bei Studienbeginn Symptomatische Hypoglykämien – Geschlecht – Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe **Abbildung 1** am Ende des Dokuments.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** – 516 Patienten wurden randomisiert – 516 Patienten erhielten Sitagliptin – Per-Protocol-Population: 443 Patienten – Full-Analysis-Set-Population: 509 Patienten – All-Patients-as-Treated-Population: **Behandlungsgruppe Glimepirid** – 519 Patienten wurden randomisiert – 518 Patienten erhielten Glimepirid – Per-Protocol-Population: 436 Patienten – Full-Analysis-Set-Population: 509 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten nach 30 Wochen: **Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** – Unerwünschtes Ereignis (N=11) – Mangelnde Wirksamkeit (N=5) – Fehlende Follow-up Daten (N=9) – Entscheidung des Prüfarztes (N=3) – Verletzung des Prüfplans (N=2) – Studienabbruch durch Patient (N=11) – Abbruch aus anderen Gründen (N=7) **Behandlungsgruppe Glimepirid** – Unerwünschtes Ereignis (N=3) – Mangelnde Wirksamkeit (N=4)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Fehlende Follow-up Daten (N=9) – Entscheidung des Prüfarztes (N=4) – Verletzung des Prüfplans (N=3) – Studienabbruch durch Patient (N=16) – Abbruch aus anderen Gründen (N=12)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 3. Juni 2008 in die Studie eingeschlossen. Am 27. Oktober 2009 verließ der letzte Patient die Studie. Eine telefonische Nachkontrolle wurde 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation vorgenommen, um eventuelle unerwünschte Ereignisse abzufragen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

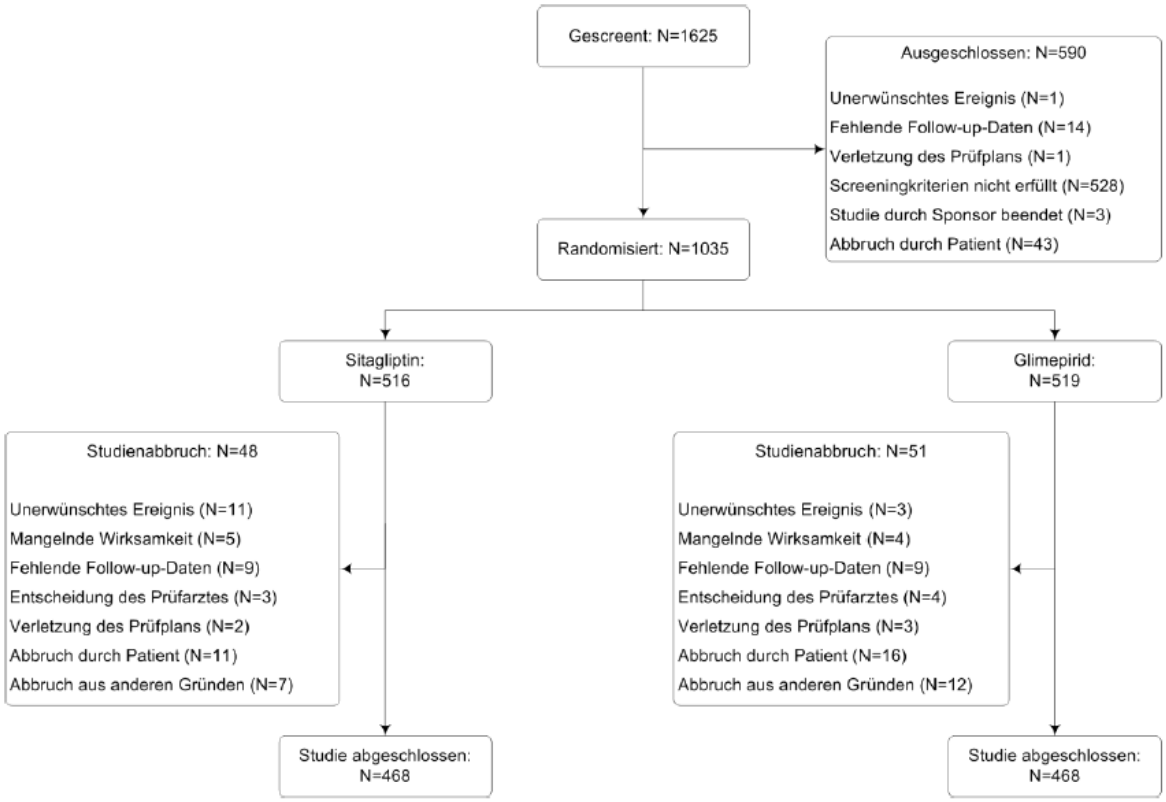


Abbildung 4-58: Flow-Chart zur Studie P803

Tabelle 4-274 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P838

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Zielsetzungen und Hypothesen:** 1) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin nach 24 Wochen auf den A1C-Wert. Hypothese: Nach 24 Wochen ist die Veränderung des A1C gegenüber der Baseline bei Patienten mit Behandlung durch Zugabe von Sitagliptin verglichen mit Patienten mit Behandlung durch Zugabe von Dapagliflozin nicht unterlegen. Hinweis: Die Grenze der Nichtunterlegenheit ist 0,3 %. Das Kriterium zur Bestimmung der Nichtunterlegenheit findet sich in Abschnitt 8 (Statistischer Analyseplan). 2) Zielsetzung: Beurteilung der allgemeinen Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Dapagliflozin über 24 Wochen. **Sekundäre Zielsetzungen und Hypothesen:** 1) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf die Veränderung gegenüber der Baseline hinsichtlich der inkrementellen postprandialen Glukoseauslenkung nach 2 Stunden. Hypothese: Die Zugabe von Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion hinsichtlich der inkrementellen postprandialen Glukoseauslenkung verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin. 2) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf die Veränderung gegenüber der Baseline hinsichtlich der postprandialen Glukose nach 2 Stunden. 3) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf die Veränderung gegenüber der Baseline hinsichtlich der postprandialen Insulin-AUC, der Glukagon-AUC und des Verhältnisses von Insulin-AUC zu Glukagon-AUC bei einer Untergruppe von Patienten. 4) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf den Anteil der Patienten am A1C-Ziel von < 7,0% (< 53 mmol/mol). 5) Zielsetzung: Beschreibung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf die Veränderung gegenüber der Baseline hinsichtlich der Nüchtern-Plasmaglukose (fasting plasma glucose, FPG). **Weitere Zielsetzungen:**

		Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf die Nutzung medizinischer Ressourcen (z. B. Visiten bei Gesundheitsdienstleistern) über 26 Wochen (die 24-wöchige Behandlungsphase plus die 2-wöchige Sicherheits-Nachbeobachtungsphase).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, durch ein aktives Vergleichspräparat kontrollierte, klinische Parallelgruppenstudie mit Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und leichter Nierenfunktionsbeeinträchtigung, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Monotherapie aufweisen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Änderung 01:** Einschlusskriterien: - Bei Visite 1 wurden Kriterien hinzugefügt, die es den Patienten ermöglichten, sich für einen Wiederholungstest ihrer eGFR bei Visite 1 zu qualifizieren. Begründung: Patienten mit früheren eGFR-Werten (vor Studieneintritt) innerhalb prüfplanspezifischer Bereiche, die den geforderten eGFR-Bereich beim Screening nicht erreichen, soll eine einzige Wiederholung ermöglicht werden. - Bei Visite 2 wurden die eGFR-Einschlusskriterien hinzugefügt und die Kriterien erweitert, die erforderlich sind, damit Patienten sich für einen Wiederholungstest ihrer eGFR bei Visite 2 zu qualifizieren. Begründung: Die Eintrittskriterien der eGFR bei Visite 2 sollen vereinfacht werden: Patienten mit Veränderungen der eGFR innerhalb des Bereichs der täglichen Variabilität ($\leq$ 20 ml/min/1,73 m2 im Vergleich zum Qualifizierungswert von Visite 1) sollen teilnehmen können, wenn die eGFR noch im prüfplanspezifischen eGFR-Bereich liegt (d. h. 60 bis 90 ml/min/1,73 m2). Außerdem soll Patienten mit eGFR-Werten, die etwas außerhalb des Bereichs der täglichen Variabilität liegen (bis zu $\leq$ 30 ml/min/1,73 m2 im Vergleich zum Qualifizierungswert von Visite 1), eine einzige Wiederholung ermöglicht werden, um die Eignung zu evaluieren. Ausschlusskriterien: - Ein Hinweis wurde hinzugefügt, dass Patienten, die basierend auf Prüfplan 838-00 ausgeschlossen wurden, aber gemäß Prüfplan 838-01 geeignet sein können, einmal erneut gescreent werden können. Begründung: Patienten, die zuvor im Rahmen des Originalprüfplans ausgeschlossen wurden, soll eine Möglichkeit gegeben werden, im Rahmen der Änderung erneut gescreent zu werden. - Kriterium Nr. 22: Die Bedingungen, die nach dem Urteil des Prüfarztes den Patienten für den Eintritt in die klinische Studie ungeeignet machen würden, wurden klargestellt.

		Begründung: Der Wortlaut wurde geklärt und vereinfacht, ohne die Absicht des Kriteriums zu ändern. Studiendesign: - Der Text wurde überarbeitet und sagt jetzt aus, dass Patienten, die ihre Prüfintervention abgesetzt haben, ohne ihre Einwilligung zurückzuziehen, dazu geraten werden sollte, für alle geplanten Sicherheits- und Wirksamkeitsbeurteilungen an das Prüfzentrum zurückzukehren. Begründung: Erreichen einer Übereinstimmung mit dem von einigen Gesundheitsbehörden (einschließlich der US-amerikanischen FDA) angegebenen Ansatz, dass Diabetes-Studien versuchen, Ergebnisse von prüfplanspezifischen Verfahren bei Patienten zu erhalten, die die Prüfintervention absetzen (wenn sie damit einverstanden sind, ohne Prüfintervention in der Studie zu bleiben). Diese Ergebnisse werden in die unterstützenden Sensitivitäts-Wirksamkeitsanalysen aufgenommen (insbesondere zur Überprüfung von Fehlannahmen). Definition einer Überdosis: - Text hinzugefügt, um eine Überdosis von Dapagliflozin zu definieren. Begründung: In einer Dosisbereichsstudie von Dapagliflozin wurde berichtet, dass das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil über den untersuchten Dosisbereich von 5 bis 50 mg pro Tag für 12 Wochen bei Patienten mit T2DM generell ähnlich ist. Angesichts dieser Ergebnisse werden Dosen über 50 mg pro Tag (> 5 Mal die Dosis von Dapagliflozin in dieser Studie) als Überdosis angesehen. Statistische Methoden für Wirksamkeitsanalysen: - Die Analysen, die die LOCF zur Handhabung fehlender Daten verwenden, wurden entfernt. Die primären Schätzungen für die Studie wurden definiert. Begründung: Einhaltung der Empfehlungen der FDA. Statistische Methoden für die Sicherheitsanalyse: - Die primären und sekundären Ansätze für die Sicherheitsanalyse wurden definiert. Begründung: Klarstellung der Handhabung von Daten, die nach der 14-tägigen Nachbeobachtungsphase nach der letzten Dosis der verblindeten Prüfintervention erhoben wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Bei Visite 1/Screening 1. Vorliegen von T2DM in Übereinstimmung mit den ADA-Leitlinien [1] und am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 25 Jahre alt. 2. Vorliegen einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m2 und < 90 ml/min/1,73 m2

		gemäß Berechnung mittels CKD-epi-Gleichung. Hinweis: Patienten, deren eGFR dieses Kriterium nicht erfüllt, die aber einem eGFR-Wert innerhalb von 5 ml/min/1,73 m2 dieses Bereichs (d. h. ≥ 55 und ≤ 95 ml/min/1,73 m2) aufweisen, können den Wert ein einziges Mal wiederholen und in der Studie fortfahren, wenn die Wiederholung die Einschlusskriterien erfüllt. 3. Einnahme einer Metformin-Monotherapie ≥ 1500 mg/Tag für ≥ 8 Wochen mit einem A1C ≥ 7,0 % und ≤ 9,0 % (≥ 53 mmol/mol und ≤ 75 mmol/mol) bei Visite 1/Screening. 4. Vorliegen eines Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18,0 kg/m2. 5. Vorliegen einer persönlich unterzeichneten und datierten Patienteninformation und Einwilligungserklärung, aus der hervorgeht, dass der Patient über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde. Der Patient kann auch zustimmen, an künftigen biomedizinischen Forschungen teilzunehmen. Der Patient kann jedoch auch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an der zukünftigen biomedizinischen Forschung teilzunehmen. 6. Bereitschaft und Fähigkeit, die geplanten Studienvisiten, den Behandlungsplan, die Laboruntersuchungen und andere Studienverfahren einzuhalten. 7. Erfüllt eines der folgenden Kriterien: a. Der Patient ist männlich. b. Die Patientin ist eine nicht gebärfähige Frau, definiert als jemand, der: 1) postmenopausal ist (definiert als mindestens 12 Monate ohne Menstruation bei Frauen ≥ 45 Jahre) oder 2) der eine Hysterektomie und/oder bilaterale Oophorektomie hatte oder eine bilaterale Tubenligatur oder -okklusion mindestens 6 Wochen vor Visite 1/Screening hatte c. Die Patientin ist eine gebärfähige Frau und: 1) erklärt sich damit einverstanden, von heterosexuellen Aktivitäten abstinent zu bleiben (wenn diese Form der Empfängnisverhütung von lokalen Behörden und Ethikkommissionen als einzige Methode der Empfängnisverhütung für Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, akzeptiert wird), oder 2) erklärt sich damit einverstanden, eine akzeptable Empfängnisverhütung zu verwenden (oder von seinem Partner einnehmen zu lassen), um eine Schwangerschaft während der Einnahme der verblindeten Prüfintervention und für 14 Tage nach der letzten Dosis des verblindeten Prüfintervention zu verhindern. Um eine Schwangerschaft zu vermeiden, werden zwei Methoden der Empfängnisverhütung eingesetzt. Akzeptable Kombinationen von Methoden umfassten: • Verwendung einer der folgenden Doppelbarrierenmethoden: Diaphragma mit Spermizid und Kondom; Zervixkappe und ein Kondom; oder ein empfängnisverhütender Schwamm und ein Kondom. • Verwendung einer hormonellen Empfängnisverhütung (jedes zugelassene und vermarktete Verhütungsmittel, das

		ein Östrogen und/oder ein Gestagen enthält [einschließlich oraler, subkutaner, intrauteriner und intramuskulärer Mittel und kutanes Pflaster]) mit einem der folgenden: Diaphragma mit Spermizid; Zervixkappe; empfängnisverhütender Schwamm; Kondom; Vasektomie; oder Intrauterinpessar (IUP). • Verwendung eines IUP mit einem der folgenden: Kondom; Membran mit Spermizid; empfängnisverhütender Schwamm; Vasektomie; oder hormonelle Kontrazeption (siehe oben). • Vasektomie mit einem der folgenden: Diaphragma mit Spermizid; Zervixkappe; empfängnisverhütender Schwamm; Kondom; IUP oder hormonelle Empfängnisverhütung (siehe oben) Bei Visite 2/Woche –2 8. Vorliegen einer eGFR 60 ≥ ml/min/1,73 m2 und < 90 ml/min/1,73 m2 gemäß Berechnung mittels CKD-epi-Gleichung und ≤ 20 ml/min/1,73 m2 unterschiedlich vom qualifizierenden Wert bei Visite 1/Screening. Hinweis (1): Die eGFR-Messungen von Visite 1 und Visite 2 müssen mindestens 2 Wochen auseinander liegen und sollten nicht mehr als 6 Wochen auseinander liegen. Hinweis (2): Wenn die obigen eGFR-Kriterien nicht erfüllt sind, aber der eGFR-Wert sich um ≤ 30 ml/min/1,73 m2 vom eGFR-Wert bei der qualifizierenden Visite 1 unterscheidet, kann eine einzige Wiederholung durchgeführt werden, und der Patient ist geeignet, wenn die Wiederholung die obigen eGFR-Einschlusskriterien erfüllt. Bei Visite 3/Randomisierung/Tag 1 9. ≥ 80 % Einhaltung der Placebo-Run-in-Medikation (gemäß Tablettenzählung am Prüfzentrum). **Ausschlusskriterien:** Bei Visite 1/Screening **Diagnose von Diabetes und Kriterien für die vorherige Therapie** 1. Eine Krankengeschichte mit Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, mit einem C-Peptid < 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 1/Screening gemessen werden. 2. Eine Krankengeschichte mit sekundären Ursachen von Diabetes (z. B. genetische Syndrome, sekundärer Pankreasdiabetes, Diabetes aufgrund von Endokrinopathien, durch Arzneimittel oder Chemikalien induziert

		und nach einer Organtransplantation). 3. Bekannte Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber einem beliebigen DPP-4-Inhibitor oder SGLT2-Inhibitor. 4. Wurde innerhalb von 12 Wochen nach Visite 1/Screening mit einem der folgenden Wirkstoffe behandelt: • Insulin jeglicher Art (außer bei kurzzeitigem Gebrauch [d. h. ≤ 7 Tage] bei • Begleiterkrankungen oder anderen Belastungen) • DPP-4-Inhibitoren • Pioglitazon oder Rosiglitazon • GLP-1-Agonisten • SGLT2-Inhibitoren • Sulfonylharnstoffe • Alphaglucosidase-Inhibitoren • Meglitinide • Bromocriptin • Colesevelam • Jedes andere AHA mit Ausnahme von Metformin 5. Der Patient beabsichtigt, eine Medikation für Gewichtsabnahme während der Studienphase zu beginnen. 6. Der Patient hat sich in den letzten zwölf Monaten vor Visite 1/Screening einem chirurgischen Eingriff zur Bekämpfung von Fettleibigkeit unterzogen. 7. Der Patient ist nicht gewichtsstabil (definiert als ≥ 5 % Änderung des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten; dies kann auf einem Patientenbericht beruhen). 8. Der Patient hat innerhalb der vergangenen 12 Wochen eine Medikation für Gewichtsabnahme (wie Orlistat, Phentermin oder Sibutramin) begonnen oder eine Medikation, die mit Gewichtsveränderungen verbunden ist (z. B. antipsychotische Medikation). **Begleitkrankheit von Organen und Systemen** 9. Eine Krankengeschichte mit Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, arterieller Revaskularisation, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke oder Herzinsuffizienz der NYHA-Funktionsklasse III–IV innerhalb von 3 Monaten nach Visite 1/Screening. 10. Ist nach Ansicht des Prüfarztes einem hohen Risiko für Volumendepletion, Hypotonie und/oder Elektrolyt-Ungleichgewicht ausgesetzt. 11. Eine Krankengeschichte mit invasivem Malignom ≤ 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mit Ausnahme eines angemessen behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines Zervixkarzinoms in situ: Hinweis (1): Ein Patient mit einer Krankengeschichte mit Tumoren > 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung darf keinen Nachweis einer residuellen oder rezidivierenden Erkrankung haben. Hinweis (2): Ein Patient mit einer Krankengeschichte mit Melanom, Leukämie, Lymphom, Blasenkarzinom oder Nierenkarzinom wird

		ausgeschlossen. 12. Vorliegen des humanen Immundefizienzvirus (HIV) gemäß Beurteilung der Krankengeschichte. 13. Weist • eine Blutdyskrasie oder eine Störung, die Hämolyse oder instabile rote Blutkörperchen verursacht auf, oder • eine klinisch bedeutsame hämatologische Störung (wie aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome, Thrombozytopenie) auf. 14. Hat eine Krankengeschichte mit aktiver Lebererkrankung (außer einer nichtalkoholischen Steatose der Leber), einschließlich chronischer Hepatitis B oder C (beurteilt mittels Krankengeschichte), primärer biliärer Zirrhose oder symptomatischer Gallenblasenerkrankung. 15. Weist eine klinisch signifikante Malabsorptions-Erkrankung auf. 16. Wird derzeit wegen Hyperthyreose behandelt. 17. Erhält eine Schilddrüsenersatztherapie und nimmt mindestens 6 Wochen vor Visite 1/Screening keine stabile Dosis ein. Hinweis: Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, können erneut gescreent werden, wenn sie seit mindestens 6 Wochen eine stabile Dosis einer Schilddrüsenersatztherapie erhalten haben. 18. Erhält oder benötigt wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden. Hinweis: Inhalative, nasale, ophthalmische und topische Kortikosteroide und physiologische Ersatzdosen von Nebennierensteroiden sind erlaubt. 19. Erhält oder benötigt wahrscheinlich eine Behandlung für ≥ 7 aufeinanderfolgende Tage mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Hinweis: Gilt nicht für die Behandlung mit chronischem Aspirin (ASS) (≤ 325 mg täglich). 20. Hat sich innerhalb von 12 Wochen vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung einem chirurgischen Eingriff unterzogen oder hat während der Studie eine größere Operation geplant. Hinweis: Ein Patient, der sich innerhalb der 12 Wochen vor Visite 1/Screening einer kleineren Operation unterzogen hat und vollständig erholt ist, oder ein Patient, der eine kleinere Operation geplant hat, kann teilnehmen. Kleinere Operation ist definiert als ein chirurgischer Eingriff unter Lokalanästhesie. 21. Weist einen Mittelwert von doppelt gemessenem systolischem Blutdruck im Sitzen von > 160 mmHg und/oder diastolischem Blutdruck von > 90 mmHg (nach mindestens 5-minütiger Ruhe im Sitzen) auf, und der Blutdruck wird nach Einleitung oder Anpassung der Antihypertensiva bis Visite 3/Randomisierung (Tag 1) wahrscheinlich nicht unter diesen Grenzen liegen. Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Der Patient kann die Blutdruckmedikation initiieren oder anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn wiederholte Blutdruckmessungen bei Visite 3/Randomisierung (Tag 1) nicht mehr die Ausschlusskriterien

erfüllen. Patienten, die Blutdruckmedikation einnehmen, müssen mindestens 4 Wochen vor Visite 3/Randomisierung (Tag) mit einem stabilen Regime behandelt werden.

22. Weist eine andere medizinische, psychiatrische Erkrankung oder Laborauffälligkeit auf, die das Risiko im Zusammenhang mit einer Studienteilnahme erhöhen oder die Interpretation von Studienergebnissen beeinträchtigen kann und nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für die Aufnahme in diese Studie ungeeignet machen würde.

Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten

23. Weist einen ausschließenden Laborwert auf, wie in Tabelle 4-275 aufgeführt:

Tabelle 4-275 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Parameter[1]	Population (if applicable)	Trial Limit for Exclusion
Alanine aminotransferase (ALT)		>2 times Upper Limit of Normal (ULN)
Aspartate aminotransferase (AST)		>2 times ULN
Thyroid-stimulating hormone (TSH)[2]		Outside central laboratory normal range
Hemoglobin	Male Female	<12 g/dL (120 g/L) <11 g/dL (110 g/L)
Triglycerides (TG)[3]		>600 mg/dL (6.78 mmol/L)

1. Subjects with an exclusionary laboratory value may have one repeat determination performed if the investigator considers the Visit 1/Screening result to be inconsistent with prior determinations. Only the laboratory test not meeting entry criterion should be repeated (not the entire panel). The last laboratory draw/result should be used for inclusion.
2. Subjects excluded due to the TSH criterion may be re-screened after being on a stable thyroid replacement therapy for at least 6 weeks.
3. Subjects with elevated TG levels may have lipid-lowering medication initiated or adjusted and continue in the trial if a repeat measurement (at Visit 2/Week -2) no longer meets the exclusion criterion. Subjects on lipid-lowering medication must be on a stable regimen for at least 4 weeks prior to Visit 3/Randomization (Day 1).

Andere Kriterien:

24. Hat innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1/Screening oder während der Phase vor der Randomisierung an anderen Studien mit Prüfintervention(en) (Phase I bis IV) teilgenommen.
25. Hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest.
26. Ist schwanger oder stillt oder plant während der Studie schwanger zu werden, einschließlich 14 Tage nach der letzten Dosis des verblindeten Prüfintervention
27. Plant als Vorbereitung zur Eizellenspende eine Hormontherapie während der Studie, einschließlich 14 Tage nach der letzten Dosis des Prüfintervention
28. Konsumiert routinemäßig > 2 alkoholische Getränke pro Tag oder > 14 alkoholische Getränke pro Woche oder betreibt Komatrinken.
    Hinweis (1): Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 150 ml Wein, 350 ml Bier oder 50 ml 80%iger Schnaps.
    Hinweis (2): Komatrinken ist definiert als ein Muster von 5 oder mehr alkoholischen Drinks (männlich) oder 4 oder mehr alkoholischen Drinks (weiblich) in etwa 2 Stunden.
29. Hat innerhalb von 6 Wochen nach Visite 1/Screening Blut oder

		Blutprodukte gespendet oder plant während der Studie Blut oder Blutprodukte zu spenden. 30. Selbst oder ein Mitglied der engeren Familie (z. B. Ehepartner, Elternteil/Erziehungsberechtigter, Geschwister oder Kind) als Personal am Prüfzentrum oder Personal des Sponsors direkt in diese Studie involviert. <u>Bei Visite 2/Woche -2</u> 31. Weist eine klinisch signifikante Anomalie im EKG auf, die eine weitere diagnostische Beurteilung oder Intervention erfordert (z. B. neue, klinisch signifikante Arrhythmie oder eine Leitungsstörung). 32. Hat einen FPG-Wert konstant (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 260 mg/dl (14,4 mmol/l). 33. Hat einen positiven Urin-Schwangerschaftstest. 34. Nüchtern-TG-Spiegel > 600 mg/l (6,8 mmol/l). Hinweis: Dieses Kriterium gilt für Patienten, die bei Visite 1/Screening das Ausschlusskriterium für TG-Spiegel erfüllen und bei Visite 2/Woche –2 eine Beurteilung der TG-Spiegel benötigen, um die Eignung nach Einleitung oder Anpassung lipidsenkender Medikation zu beurteilen. <u>Bei Visite 3/Randomisierung (Tag 1)</u> 35. Hat eine Fingerstich-Nüchternglukose (FFSG) < 110 mg/dl (6,1 mmol/l) oder > 260 mg/dl (14,4 mmol/l). Hinweis: Wenn der Patient dieses Ausschlusskriterium erfüllt UND der Prüfarzt glaubt, dass der Wert nicht mit den aktuellen SMBG-Werten des Patienten und dem FPG-Wert bei Visite 2/Woche –2 übereinstimmt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Diese Visite sollte in einer ungeplanten Visite umgewandelt werden, und der Patient sollte innerhalb von 7 Tagen für Visite 3/Randomisierung (Tag 1) neu einbestellt werden. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-in-Medikation sollte bei Bedarf ausgegeben werden. Wenn der Patient dieses FFSG-Ausschlusskriterium bei der neu geplanten Visite 3/Randomisierung (Tag 1) erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden. 36. Hat einen positiven Schwangerschaftstest. 37. Erhält lipidsenkende Medikation, Blutdruckmedikation oder Schilddrüsenersatztherapie und hat in den 4 Wochen (lipidsenkende Medikation und Blutdruckmedikation) oder 6 Wochen (Schilddrüsenersatztherapie) vor Visite 3/Randomisierung (Tag 1) kein stabiles Regime erhalten. Hinweis: Die aktuelle Visite kann in einer ungeplanten Visite umgewandelt werden, und der Patient sollte für Visite 3/Randomisierung (Tag 1) neu einbestellt werden. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-in-Medikation sollte bei Bedarf ausgegeben werden. 38. Weist einen Mittelwert von zweifach gemessenem systolischem Blutdruck im Sitzen von > 160 mmHg und/oder diastolischem Blutdruck von > 90 mmHg (nach mindestens 5-minütiger Ruhe im Sitzen) auf.

		39. Hat neue medizinische Beschwerden entwickelt, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborwert- oder EKG-Anomalie entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Phase vor der Randomisierung, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt oder die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an 183 Zentren in 24 Ländern durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Gruppe mit Sitagliptin 100 mg:** <u>Von der Randomisierung (Tag 1) bis einen Tag vor Visite 4:</u> - Eine Tablette Sitagliptin 100 mg täglich - Eine passende Placebokapsel für Dapagliflozin 5 mg täglich <u>Ab Visite 4 (Woche 4):</u> - Eine Tablette Sitagliptin 100 mg täglich - Eine passende Placebokapsel für Dapagliflozin 10 mg täglich **Dapagliflozin-Gruppe:** <u>Von der Randomisierung (Tag 1) bis einen Tag vor Visite 4:</u> - Eine Kapsel Dapagliflozin 5 mg täglich - Eine passende Placebotablette für Sitagliptin 100 mg täglich <u>Ab Visite 4 (Woche 4):</u> - Eine Kapsel Dapagliflozin 10 mg täglich - Eine passende Placebotablette für Sitagliptin 100 mg täglich Die ersten Dosen von einfach verblindetem passendem Placebo für Sitagliptin und passendem Placebo für Dapagliflozin werden am Prüfzentrum als beaufsichtigte Dosen bei Visite 2/Woche –2 verabreicht. Die ersten Dosen von doppelblindem Sitagliptin/passendem Placebo und Dapagliflozin/passendem Placebo werden nach Abschluss der Studienverfahren einschließlich MMTT am Prüfzentrum als beaufsichtigte Dosen bei Visite 3/Randomisierung (Tag 1) verabreicht. Die anschließende Dosierung erfolgt einmal täglich durch den Patienten ohne Aufsicht bei sich zu Hause ungefähr zur gleichen Tageszeit am Morgen. Die Versorgung mit Hintergrund-Metformin liegt während der gesamten Dauer der Studie in der Verantwortung des Patienten. Patienten, die zu Sitagliptin 100 mg q. d. randomisiert wurden, werden eine Tablette Sitagliptin 100 mg und eine passende Placebokapsel für Dapagliflozin 5 mg täglich einnehmen, beginnend bei Visite 3/Randomisierung (Tag 1) bis einen Tag vor Visite 4/Woche 4. Beginnend bei Visite 4/Woche 4 und für die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase werden die Patienten dann eine Tablette Sitagliptin 100 mg und eine passende Placebokapsel für Dapagliflozin 10 mg täglich

		einnehmen. Patienten, die zu Dapagliflozin 10 mg q. d. randomisiert wurden, werden eine Kapsel Dapagliflozin 5 mg und eine passende Placebotablette für Sitagliptin 100 mg täglich einnehmen, beginnend bei Visite 3/Randomisierung (Tag 1) bis einen Tag vor Visite 4/Woche 4. Beginnend bei Visite 4/Woche 4 und für die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase werden die Patienten dann eine Kapsel Dapagliflozin 10 mg und eine passende Placebotablette für Sitagliptin 100 mg täglich einnehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielsetzungen und Hypothesen:** 1) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin nach 24 Wochen auf den A1C-Wert. Hypothese: Nach 24 Wochen ist die Veränderung des A1C gegenüber der Baseline bei Patienten mit Behandlung durch Zugabe von Sitagliptin verglichen mit Patienten mit Behandlung durch Zugabe von Dapagliflozin nicht unterlegen. Hinweis: Die Grenze der Nichtunterlegenheit ist 0,3 %. Das Kriterium zur Bestimmung der Nichtunterlegenheit findet sich in Abschnitt 8 (Statistischer Analyseplan). 2) Zielsetzung: Beurteilung der insgesamten Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Dapagliflozin über 24 Wochen. **Primärer Endpunkt:** 1) Veränderung des A1C gegenüber der Baseline in Woche 24 2) Anzahl der Teilnehmer mit mindestens 1 UE (für UE-Übersichtsmessungen, spezifische UE, UE nach SOC, Hypoglykämie, dokumentierte Hypoglykämie und schwere Hypoglykämie) **Sekundäre Zielsetzungen und Hypothesen:** 1) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf die Veränderung gegenüber der Baseline hinsichtlich der inkrementellen postprandialen Glukoseauslenkung nach 2 Stunden. Hypothese: Die Zugabe von Sitagliptin bewirkt eine größere Reduktion hinsichtlich der inkrementellen postprandialen Glukoseauslenkung verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin. 2) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf die Veränderung gegenüber der Baseline hinsichtlich der postprandialen Glukose nach 2 Stunden. 3) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf die Veränderung

		gegenüber der Baseline hinsichtlich der postprandialen Insulin-AUC, der Glukagon-AUC und des Verhältnisses von Insulin-AUC zu Glukagon-AUC bei einer Untergruppe von Patienten. 4) Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf den Anteil der Patienten am A1C-Ziel von < 7,0 % (< 53 mmol/mol). 5) Zielsetzung: Beschreibung der Wirksamkeit der Zugabe von Sitagliptin verglichen mit der Zugabe von Dapagliflozin auf die Veränderung gegenüber der Baseline hinsichtlich der Nüchtern-Plasmaglukose (FPG). **Sekundäre Endpunkte:** • Veränderung der PPGE (Glukoseanstieg von t = 0 bis t = 120) gegenüber der Baseline in Woche 24 • Veränderung der 2-Stunden-PPG (Glukosewert bei t = 120 Minuten) gegenüber der Baseline in Woche 24 • In einem Subset von Patienten, die sich dem 3-Punkte-MMTT unterziehen - Veränderung der Glukagon-AUC0-120 min in Woche 24gegenüber der Baseline - Veränderung der Insulin-AUC0-120 min in Woche 24 gegenüber der Baseline - Veränderung des Verhältnisses der Insulin-AUC0-120 min gegenüber der Glukagon-AUC0-120 min in Woche 24 gegenüber der Baseline • Anteil der Patienten mit A1C < 7,0 % in Woche 24 • Veränderung der FPG gegenüber der Baseline in Woche 24 **Sicherheitsendpunkte:** • Jedes UE • Jedes schwere UE • Jedes therapiebedingte UE • Jedes schwere und therapiebedingte UE • Abbruch aufgrund eines UE • UE von Hypoglykämie • UE von dokumentierter Hypoglykämie • UE von schwerer Hypoglykämie o Jede o Erfordert medizinische Betreuung o Erfordert keine medizinische Betreuung • Spezifische UE, SOC oder PDLC (Inzidenz ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen) • Spezifische UE, SOC oder PDLC (Inzidenz ≥ 4 Patienten in allen

		Behandlungsgruppen) • Zusätzliche hypoglykämische Endpunkte • Veränderungen gegenüber den Baseline-Ergebnissen (Labormessungen, Vitalzeichen)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der Ziele nach Beginn der Studie.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde geschätzt, dass eine Stichprobengröße von 278 Teilnehmern pro Behandlungsgruppe eine statistische Power von mehr als 99 % liefert, um zu belegen, dass Sitagliptin bei der A1C-Senkung bei einem insgesamt 1-seitigen 2,5%igen α-Niveau Dapagliflozin unter der Annahme eines zugrunde liegenden Behandlungsunterschieds von 0 % nicht unterlegen ist, und eine statistische Power von 90 %, um die Überlegenheit von Sitagliptin gegenüber Dapagliflozin bei der A1C-Senkung bei einem insgesamt 1-seitigen 2,5%igen α-Niveau zu demonstrieren, wenn der zugrunde liegende Behandlungsunterschied für A1C –0,2 % beträgt. Die statistische Power und die Stichprobengröße basieren auf den folgenden Annahmen, die unter Verwendung von Daten aus MK-0431-Prüfplan 020 und publizierten Daten für Dapagliflozin abgeleitet wurden: 1) Die kumulativen Fluktuationsraten für jede Gruppe in den Wochen 6, 12, 18 und 24 betragen 0,03, 0,05, 0,08 und 0,11. 2) Die bedingte Korrelationsmatrix (Korrelationsmatrix der Messungen nach der Randomisierung, die vom Baseline-Wert abhängig ist) in den Wochen 6, 12, 18 und 24 setzt sich folgendermaßen zusammen: 1,00 0,67 0,56 0,50 0,67 1,00 0,86 0,76 0,56 0,86 1,00 0,90 0,50 0,76 0,90 1,00 3) Die bedingte Standardabweichung beträgt 0,7 %. Die Grenze für Nichtunterlegenheit wird als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Behandlungen angesehen. Die Berechnung basiert auf dem Zwei-Stichproben-t-Test mit einer effektiven Stichprobengröße von 261 Patienten pro Gruppe und wurde mit SAS v9.3 durchgeführt. Das Mindestkriterium für den Erfolg ist, dass die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI der Differenz < 0,3 % ist. In Anbetracht der angenommenen SD der Veränderungen des A1C gegenüber der Baseline wird die halbe Breite des 95 %-KI für den Unterschied zwischen den Gruppen (Sitagliptin minus Dapagliflozin) auf 0,12 % geschätzt (basierend auf den bei der Berechnung der statistischen Power verwendeten Annahmen). Wenn somit der beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen weniger als 0,18 % beträgt, wird das Erfolgskriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt.

		Wenn die Nullhypothese der Nichtunterlegenheit zurückgewiesen wird, wird die Überlegenheit für A1C getestet. Wird der A1C-Überlegenheitstest zurückgewiesen, wird die Überlegenheit für PPGE (Glukoseanstieg von t = 0 bis t = 120 Minuten) getestet. Diese Studie hat eine statistische Power von 82 %, um die Überlegenheit von Sitagliptin gegenüber Dapagliflozin bei der PPGE-Senkung auf einem 1-seitigen 2,5%igen α-Niveau nachzuweisen, wenn der zugrunde liegende Behandlungsunterschied für PPGE 12,0 mg/dl beträgt und eine Standardabweichung von 45,0 angenommen wird. Diese Ergebnisse basieren auf MK-0431 P020 und der Canagliflozin-Studie 3006. Eine Stichprobengröße von ungefähr 120 Patienten/Gruppe für die Patienten-Untergruppe, die sich dem 3-Punkt-MTT unterziehen, liefert eine statistische Power von ungefähr 90 %, um einen Behandlungsunterschied von 20,0 pg-h/ml für die Glukagon-AUC nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Behandlung/Randomisierung erfolgte zentral durch ein interaktives Sprachantwortsystem/integriertes Web-Antwortsystem (IVRS/IWRS). Es gab 2 Behandlungsarme. Die Patienten wurden zufällig in einem Verhältnis von 1 : 1 zu Sitagliptin 100 mg q. d. oder Dapagliflozin zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In dieser Studie wurde keine Stratifizierung basierend auf Alter, Geschlecht oder anderen Merkmalen verwendet.
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 Zuteilung der Behandlung/Randomisierung erfolgte zentral durch ein interaktives Sprachantwortsystem/integriertes Web-Antwortsystem (IVRS/IWRS). Das Personal am Prüfzentrum hatte Zugriff auf ein zentrales elektronisches System für die Zuteilung/Randomisierung (IVRS/IWRS-System) zur Zuteilung von Patienten, zur Zuweisung von Behandlungen an Patienten und zur Verwaltung der Verteilung von klinischem Material. Jeder Person, die auf das IVRS-System zugreift, muss eine individuelle, eindeutige PIN zugewiesen werden. Die Personen dürfen nur ihre zugewiesene PIN für den Zugriff auf das System verwenden, und sie dürfen ihre zugewiesene PIN niemandem mitteilen. Alle Patienten, die eingewilligt haben, erhalten eine eindeutige Screening-Nummer, die zur Identifizierung des Patienten für alle Verfahren verwendet wird, die vor der Randomisierung oder der Zuteilung der

		Behandlung stattfinden. Jeder Patient erhält nur eine einzige Screeningnummer. Screeningnummern dürfen nicht für verschiedene Patienten erneut verwendet 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?	Das Personal am Prüfzentrum hatte Zugriff auf ein zentrales elektronisches System für die Zuteilung/Randomisierung (IVRS/IWRS-System) zur Zuteilung von Patienten, zur Zuweisung von Behandlungen an Patienten und zur Verwaltung der Verteilung von klinischem Material. Jeder Person, die auf das IVRS-System zugreift, muss eine individuelle, eindeutige PIN zugewiesen werden. Die Personen dürfen nur ihre zugewiesene PIN für den Zugriff auf das System verwenden, und sie dürfen ihre zugewiesene PIN niemandem mitteilen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es wurde ein Verfahren zur doppelten Verblindung angewendet. Sitagliptin und Dapagliflozin wurden in Bezug auf ihre passenden Placebos identisch verpackt, sodass die Verblindung beibehalten wurde. Der Patient, der Prüfarzt, das Personal des Sponsors oder des Vertreters, die in die Behandlung oder die klinische Beurteilung der Patienten involviert waren, kannten die Gruppenzuordnung nicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sitagliptin und Dapagliflozin wurden in Bezug auf ihre passenden Placebos identisch verpackt, sodass die Verblindung beibehalten wurde.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Statistische Methoden für Wirksamkeitsanalysen** Die primären Endpunkte für die Studie umfassten die folgenden Elemente: • Population: Patienten mit T2DM und leichter Nierenfunktionsbeeinträchtigung, die unter Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen • Endpunkt: Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline (für A1C und für zunehmende postprandiale Glukoseauslenkung) in Woche 24 • Messung der Interventionswirkung: Unterschied der Wirksamkeit von randomisierten Behandlungen auf den Endpunkt, wenn alle Patienten bis Woche 24 behandelt werden Für die Analyse der Veränderung des A1C gegenüber der Baseline wurde eine von Liang und Zeger vorgeschlagene eingeschränkte longitudinale

		Datenanalyse (cLDA) verwendet. Das Modell nimmt zur Baseline einen gemeinsamen Mittelwert über die Behandlungsgruppen hinweg und einen unterschiedlichen Mittelwert für jede Behandlung an jedem der Zeitpunkte nach der Baseline an. In diesem Modell besteht der Antwortvektor aus den Baseline-Werten und den Werten, die zu jedem Zeitpunkt nach der Baseline gemessen werden. Zeit wird als eine kategorische Variable behandelt, sodass keine Beschränkung für die Kurve der Mittel über der Zeit besteht. Das Analysemodell adjustierte auch für Behandlung, Zeit und Interaktion der Zeit nach Behandlung. Der Behandlungsunterschied hinsichtlich der mittleren Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 24 wurde geschätzt und anhand dieses Modells getestet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen wiederzugeben. Analysen der Veränderung von kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkten gegenüber der Baseline in Woche 24 wurden unter Verwendung des oben beschriebenen cLDA-Modells durchgeführt. Für die Analyse des prozentualen Anteils der Patienten am A1C-Ziel von < 7,0 % (< 53 mmol/mol) in Woche 24 wurde das cLDA-Modell, das für die A1C-Analyse eingesetzt worden war, auch verwendet, um fehlende Daten für A1C zu imputieren. Die Imputationen der fehlenden Daten basierten auf den marginalen univariaten Normalverteilungen mit Mittelwerten gleich den vorhergesagten Werten und Varianzen gleich den quadrierten Standardfehlern für die vorhergesagten Werte aus dem cLDA-Modell. Zehn Sätze von Imputationen für jeden fehlenden Wert wurden aus dem cLDA-Modell konstruiert. Beobachtete Daten wurden nicht imputiert. Die Patienten wurden kategorisiert als Patienten am A1C-Ziel (Erfüllung des A1C-spezifischen Ziels von < 7,0 % [53 mmol/mol]) oder Patienten, die nicht am Ziel angekommen waren, und zwar in Woche 24 nach Imputationen. Um den Unterschied zwischen den Gruppenraten abzuschätzen, wurde jeder der 10 imputierten Datensätze zusammengefasst, um den Anteil der Patienten an den Zielen innerhalb jeder Gruppe zu ermitteln. Die geschätzten Anteile der Patienten an den Zielen aus den 10 imputierten Datensätzen wurden unter Verwendung von Standard-Mehrfachimputationstechniken (MI) kombiniert, die von Rubin vorgeschlagen wurden, um eine Gesamtschätzung der Ansprechrate und der assoziierten Varianz für jede Gruppe zu erhalten. Die geschätzten Ansprechraten und die angepassten effektiven Stichprobengrößen wurden dann verwendet, um das Konfidenzintervall für den Unterschied der Rate zwischen den Gruppen mittels M&N-Methode zu erhalten. Eine Sensitivitätsanalyse für das A1C-Ziel von < 7,0 % wurde ebenfalls durchgeführt, mit Imputation von „Fehlend = nicht am Ziel“. Die prozentualen Anteile der Patienten bei der Ziel-A1C-Kontrolle in Woche 24 wurden unter der Annahme analysiert, dass alle fehlenden A1C-Werte der Woche 24 nicht im Zielbereich lagen. **Statistische Methoden für Sicherheitsanalysen** Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine klinische

		Überprüfung aller relevanten Parameter beurteilt, einschließlich unerwünschter Ereignisse (UE), Labortests, Vitalzeichen und EKG-Messungen. Die folgenden Analyseansätze wurden verwendet: • Der primäre Analyseansatz berücksichtigte alle Behandlungsdaten und Daten bis hin zur und einschließlich der Nachbeobachtung 14 Tage nach der Behandlung. • Ein sekundärer Ansatz, der nur für SUE gilt, beinhaltete alle sicherheitsrelevanten Daten, die nach der ersten Dosis der doppelblinden Prüfintervention und ohne obere Tagesgrenze für die Nachbeobachtungsphase für Patienten, die die Studie abbrechen, aufgetreten sind. Eine Auflistung aller UE (d. h. schwerwiegende und nicht schwerwiegende), die mehr als 14 Tage nach dem Ende der Behandlungsphase gemeldet wurden, sowie von PDLCs, die außerhalb der Behandlungsphase auftreten, wird bereitgestellt. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse folgte einem mehrstufigen Ansatz (Tabelle 9). Die Stufen unterscheiden sich in Bezug auf die durchgeführten Analysen. Es wurden keine Sicherheitsparameter als Sicherheitsendpunkte der Stufe 1 identifiziert. Daher wurden alle Sicherheitsendpunkte als Stufe 2 oder Stufe 3 angesehen. Parameter der Stufe 2 wurden via Punktschätzungen mit 95 %-Konfidenzintervalle für Vergleiche zwischen Gruppen beurteilt; für Sicherheitsendpunkte der Stufe 3 wurden nur Punktschätzungen pro Behandlungsgruppe geliefert. **Analyse von Hypoglykämie** Die Analyse der Stufe 2 für Hypoglykämie umfasste die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen eines oder mehrere der folgenden Symptome auftraten: • Unerwünschte Ereignisse einer Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch), unabhängig von der biochemischen Dokumentation. • Unerwünschte Ereignisse einer dokumentierten Hypoglykämie, definiert als unerwünschte Ereignisse einer symptomatischen Hypoglykämie mit einer gleichzeitigen Glukosemessung von ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l). • Unerwünschte Ereignisse einer schweren Hypoglykämie, definiert als unerwünschte Ereignisse einer symptomatischen Hypoglykämie, die medizinische oder nichtmedizinische Unterstützung erforderten, unabhängig davon, ob diese Unterstützung stattgefunden hat, und unabhängig von der biochemischen Dokumentation. Diese Ereignisse werden weiter unterteilt als: - Diejenigen, die medizinische Unterstützung erforderten. Unerwünschte Ereignisse einer symptomatischen Hypoglykämie, die ein deutlich herabgesetztes Bewusstseinsniveau, Bewusstlosigkeit oder Krampfanfälle beinhalteten, werden als medizinische Unterstützung erforderlich eingestuft, unabhängig davon, ob medizinische Unterstützung stattgefunden hat

		- Diejenigen, die keine medizinische Unterstützung erforderten (d. h. die Episoden, die nichtmedizinische Unterstützung erforderten). Die Stufe 3-Zusammenfassung der Hypoglykämie umfasste Folgendes basierend auf Episoden, die vom Prüfarzt als unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden: • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit jedem der Folgenden, insgesamt und nach der niedrigsten berichteten Glukosekategorie (< 50 mg/dl [< 2,8 mmol/l], ≤ 70 mg/dl [≤ 3,9 mmol/l], > 70 mg/dl [> 3,9 mmol/l] oder unbekannt). Die niedrigste Glukosekategorie eines Patienten wurde nur dann als unbekannt klassifiziert, wenn für diesen Patienten keine Glukosemessungen verfügbar sind. 1. alle Episoden (symptomatisch oder asymptomatisch) 2. symptomatische Episoden 3. asymptomatische Episoden • Die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit Episoden, die auslösende Faktoren aufweisen • Die Anzahl der Episoden pro Patient • Die Anzahl von jedem der Folgenden (summiert über alle Patienten hinweg). Die insgesamte Zusammenfassung enthielt einen Hinweis darauf, ob auslösende Faktoren vorhanden waren. 1. alle Episoden (symptomatisch oder asymptomatisch) 2. symptomatische Episoden 3. asymptomatische Episoden Die Kategorisierung von Episoden nach Glukosespiegel wird basierend auf den Einheiten (mg/dl oder mmol/l) durchgeführt, in denen die Glukosemessungen aufgezeichnet wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für diese Studie wurden keine Subgruppenanalysen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachfolgendes Ablaufdiagramm.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die	**Sitagliptin-Gruppe:** a) 307 b) 307 c) 307 **Dapagliflozin-Gruppe:** a) 307

	geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) 306 c) 306
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Sitagliptin-Gruppe:** Abgesetzt: n = 54 • Unerwünschtes Ereignis: n = 11 • Kreatinin/eGFR: n = 9 • Hyperglykämie: n = 27 • Hypoglykämie: n = 0 • Lost-to-Follow-up: n = 3 • Nichteinhaltung des Prüfplans: n = 1 • Prüfplanverletzung: n = 1 • Patient umgezogen: n = 1 • Abbruch durch den Patienten: n = 1 **Dapagliflozin-Gruppe:** Abgesetzt: n = 66 • Unerwünschtes Ereignis: n = 10 • Kreatinin/eGFR: n = 18 • Hyperglykämie: n = 25 • Hypoglykämie: n = 3 • Lost-to-Follow-up: n = 4 • Nichteinhaltung des Prüfplans: n = 0 • Prüfplanverletzung: n = 2 • Patient umgezogen: n = 0 • Abbruch durch den Patienten: n = 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 21. Oktober 2015 Datum des Studienendes: 10. Oktober 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

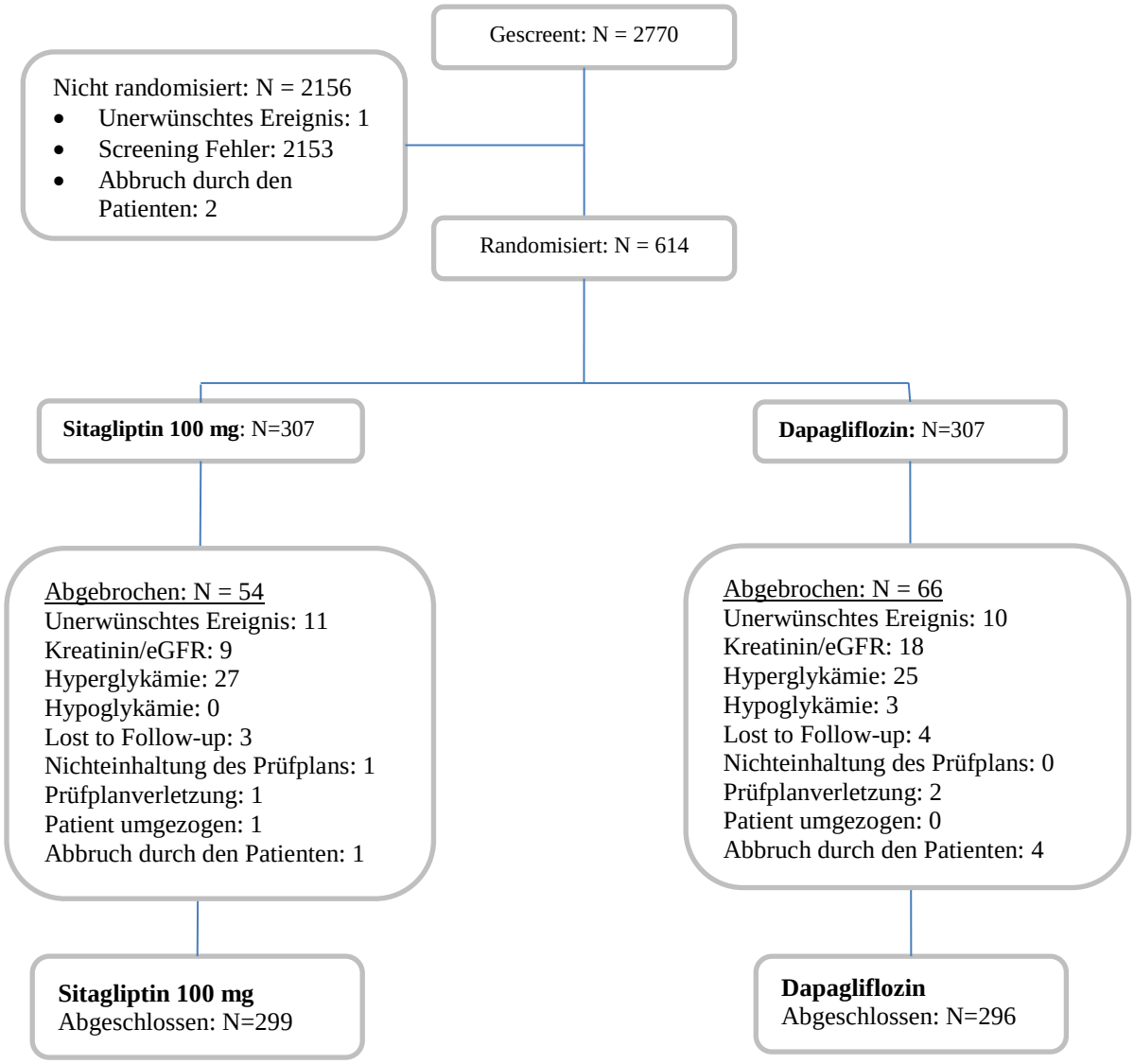


Abbildung 4-59: Flow-Chart zur Studie P838

Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8835 P005

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen:** Primär: (1) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Einzeldosen von MK-0431 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. (2) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431-Einzeldosen auf den Blutzuckerglukosespiegel nach Exposition (inkrementelle Glukose-AUC) nach Verabreichung eines oralen Glukosetoleranztests (Oral glucose tolerance test, OGTT) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Sekundär: (1) Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431-Einzeldosen auf den Blutzuckerglukosespiegel nach Exposition nach Verabreichung standardisierter Mahlzeiten. (2) Gewinnung von pharmakokinetischen Daten aus dem Plasma (AUC 0-24 h, Cmax, Tmax, C24 h, terminale Halbwertszeit) nach der Verabreichung einer MK-0431-Einzeldosis bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. (3) Beurteilung der Auswirkungen von MK-0431-Einzeldosen über die Zeit auf die Aktivität der Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) im Plasma bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. (4) Beurteilung der Auswirkungen von MK-0431-Einzeldosen über die Zeit auf die aktiven GLP-1-Spiegel und GLP-1-Gesamtspiegel nach Verabreichung eines OGTT (und standardisierten Mahlzeiten) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und nach einem Übernacht-Fasten. Explorativ: (1) Erforschung der Auswirkungen von MK-0431-Einzeldosen auf die Plasmaspiegel von Insulin, C-Peptid und Glukagon sowie auf die aktiven GIP-Spiegel und GIP-Gesamtspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. (2) Erforschung der Beziehung zwischen Baseline-HbA1C (d. h. vor der Studie) und den Auswirkungen von MK-0431 auf die inkrementelle Post-OGTT-Glukose. **Hypothesen** Primär 1. MK-0431-Einzeldosen werden bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus sicher und gut verträglich sein. 2. Eine oder beide MK-0431-Einzeldosen werden im Vergleich zu Placebo nach der Verabreichung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) 2 Stunden nach der Dosis zu signifikanten Reduktionen der Glukoseauslenkung nach der Exposition führen (eine Reduktion der

		inkrementellen AUC0-240 min für Glukose um mindestens 1 % gegenüber Placebo wird erwartet). Sekundär 1. Eine oder beide MK-0431-Einzeldosen werden im Vergleich zu Placebo nach der Verabreichung einer standardisierten Mahlzeit 6 Stunden nach der Dosis zu signifikanten Reduktionen der AUC0-120 min für Glukose nach der Exposition führen (eine Reduktion der mittleren AUC 0-120 min für Glukose um mindestens 10 % gegenüber Placebo wird erwartet). 2. Die gewichtete durchschnittliche Hemmung (Weighted average inhibition, WAI) der DPP-IV-Aktivität im Plasma (über 12 Stunden hinweg und 24 Stunden nach der Dosis) gegenüber Baseline (d. h. vor der Dosis) nach einer oder beiden MK-0431-Einzeldosen wird sich signifikant von der nach Placebo beobachteten unterscheiden (mit einer oder beiden MK-0431-Dosen wird ein Unterschied der WAI in der Größenordnung von etwa 80 % gegenüber Placebo erwartet). 3. Die gewichtete durchschnittliche Augmentation (Weighted average augmentation, WAA) in den aktiven GLP-1-Plasmaspiegeln (über 2 Stunden nach OGTT hinweg) nach einer oder beiden MK-0431-Einzeldosen wird signifikant höher sein als die nach Placebo beobachtete (mit einer oder beiden MK-0431-Dosen wird ungefähr eine Verdoppelung gegenüber Baseline [d. h. vor der Dosis] erwartet). 4. Nach einer oder beiden MK-0431-Einzeldosen wird die WAA der aktiven GLP-1-Spiegel nach der Verabreichung einer Standardmahlzeit 6 Stunden nach der Dosis signifikant größer sein als mit Placebo (es wird ungefähr eine Verdoppelung gegenüber Placebo erwartet).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie der Phase I, gegliedert in 3 Zeiträume, mit Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Typ-2-Diabetes mellitus. Die Patienten wurden zu 1 von 6 Behandlungssequenzen randomisiert, wobei sie einzelne orale Dosen von 25 mg MK-0431 oder 200 mg MK-0431 oder Placebo erhielten, getrennt durch ein Washout-Intervall von mindestens 7 Tagen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Prüfplanänderung 005-01: • Zwei Glukosewerte werden 2 Stunden nach der Dosis (vor OGTT) in einem Abstand von mindestens 5 Minuten erfasst. Die Blutmenge wurde im Abschnitt „Studiendesign“ und in Anhang 3 (insgesamt entnommenes Blut) angepasst. • Das verlangte Nüchternintervall vor der Dosierung wurde für jeden Behandlungszeitraum auf 10 Stunden erhöht.

		Prüfplanänderung 005-002: • Die Mahlzeit 24 Stunden nach der Dosis wurde bei einer Untergruppe von ca. 20 Patienten durch einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) ersetzt (siehe Abschnitt „Begründung für die Änderung“). • Ausschlusskriterien „o“ modifiziert gemäß der korrekten Formel für weibliche Patienten: [(140 – Alter) x Gewicht (kg) / (72 x Serumkreatinin (mg/dl) x 0,85)]
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Die folgenden waren die Einschlusskriterien wie im Prüfplan angegeben: a. Der Patient ist ein Mann oder eine Frau (nicht gebärfähig). Frauen müssen postmenopausal oder prämenopausal und dokumentiert chirurgisch sterilisiert sein (Status nach Hysterektomie oder Tubenligatur). Postmenopausal ist definiert als keine Menstruation in den vorangegangenen 1½ Jahren. Wenn die Menstruation innerhalb der letzten 3 Jahre aufgehört hat, müssen die FSH/LH-Werte bei der Screening-Visite deutlich erhöht sein und im postmenopausalen Bereich liegen. Chirurgisch sterilisierte Frauen vor der Menopause müssen bei der Screening-Visite einen negativen Schwangerschaftstest (β-hCG) aufweisen. b. Der Patient ist 21 bis 55 Jahre alt. Nachdem die ersten 12 Patienten (21 bis 55 Jahre) Zeitraum 3 abgeschlossen haben und keine Sicherheitsprobleme aufgetreten sind, können Patienten im Alter ab 55 bis einschließlich 60 Jahren nach gründlicher medizinischer Untersuchung und mit ausdrücklicher vorheriger Genehmigung des klinischen Monitors von MSD in die Studie aufgenommen werden. c. Bei dem Patienten wurde Typ-2-Diabetes mellitus mit allen folgenden beim Screening diagnostiziert: (1) FPG ≥ 126 mg/dl und ≤ 250 mg/dl (nach nächtlichem Fasten ≥ 8 Stunden); (2) HbA1C ≥ 6,5 % und ≤ 11,0 %; und (3) C-Peptid > 0,8 ng/ml. Darüber hinaus wird mindestens die Hälfte der Patienten einen HbA1C-Wert von mehr als 7,5 % aufweisen, und alle HbA1C-Werte werden mit dem klinischen Monitor von MSD auf Eignung für die Aufnahme überprüft. d. Der Patient ist naiv gegenüber einer antidiabetischen Therapie oder unter Behandlung mit Diät- und Bewegungstherapie allein. Er darf mindestens 3 Monate vor und während der Dauer der Studie kein Insulin oder irgendwelche oralen antidiabetischen Medikationen erhalten haben. e. Der Patient versteht die Studienverfahren und stimmt zu, an der Studie teilzunehmen, indem er eine schriftliche Einwilligung erteilt. f. Der Patient stimmt zu, den Konsum von Alkohol ab 24 Stunden vor der Verabreichung der Studienmedikation bis 26 Stunden nach der Dosierung der Studienmedikation zu unterlassen (zu allen anderen Zeiten sollte der Alkoholkonsum nicht mehr als etwa 2 Gläser Bier oder Wein pro Tag betragen). g. Der Patient stimmt zu, den Konsum von Grapefruit und Grapefruitsaft für mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studie und während der gesamten Studie (Grapefruit hemmt nachweislich die CYP3A-

		Aktivität) und den Konsum aller Fruchtsäfte an den Behandlungstagen zu unterlassen (kann die p-Glycoprotein-Aktivität verändern). h. Der Patient hat einen Body-Mass-Index (BMI) von ≤ 40 kg/m2. Der BMI wird berechnet, indem man das Gewicht des Patienten in kg nimmt und durch das Quadrat der Körpergröße des Patienten in Metern dividiert. Die metrischen Umrechnungen lauten wie folgt: Pfund dividiert durch 2,2 = kg; Zoll mal 0,0254 = Meter. i. Der Patient raucht weniger als 10 Zigaretten pro Tag. j. Der Patient wird für mindestens 3 Monate vor dem Screening als medizinisch stabil beurteilt, ohne dass sich sein routinemäßiges Medikationsschema für mindestens 6 Wochen vor dem Screening geändert hat (Hinzufügen neuer Medikationen oder Änderung des Schemas oder der Dosierung). k. Generell sind Medikationen erlaubt, die üblicherweise zur Behandlung von Dyslipidämie verschrieben werden. Alle Medikationen, die innerhalb von 3 Monaten nach der Screening-Visite eingenommen werden, müssen jedoch vom klinischen Monitor von MSD überprüft und genehmigt werden. Änderungen des Medikationsschemas werden nur zur Behandlung eines unerwünschten Ereignisses zugelassen. In diesem Fall muss der klinische Monitor von MSD informiert werden. **Ausschlusskriterien** Die folgenden waren die Ausschlusskriterien wie im Prüfplan angegeben: a. Der Patient hat eine Krankengeschichte mit Typ-1-Diabetes mellitus. b. Der Patient hat eine Krankengeschichte mit: Ketoazidose; klinisch instabiler oder rasch fortschreitender diabetischer Retinopathie und/oder Nephropathie und/oder Neuropathie; klinischem Nachweis von Gastroparese (häufige Übelkeit, Blähungen oder Erbrechen, schwerer gastroösophagealer Reflux, frühes Sättigungsgefühl). c. Der Patient hat innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite antidiabetischen Wirkstoffe einschließlich Insulin, Thiazolidindione (Rosiglitazon, Pioglitazon), Sulfonylharnstoffe, Meglitinide, Metformin oder Acarbose oder Prüfpräparate eingenommen. d. Der Patient hat innerhalb von 2 Wochen vor der Dosierung orale Kortikosteroide, Digoxin, Warfarin, Warfarin-ähnliche Antikoagulanzien, Theophyllin, Atiarrhythmika oder Antikonvulsiva, Immunsuppressiva oder antineoplastische Wirkstoffe eingenommen oder die Einnahme ist zu erwarten. e. Der Patient hat eine Krankengeschichte mit AIDS oder HIV. f. Der Patient hat sich einem partiellen ilealen Bypass unterzogen. g. Der Patient hat einen BMI > 40 kg/m2 (siehe Einschlusskriterium h. oben für Berechnungen). h. Der Patient ist nicht volljährig, ist geistig behindert oder geschäftsunfähig, hat zum Zeitpunkt der Studie erhebliche emotionale Probleme oder hat eine Krankengeschichte mit psychiatrischen Erkrankungen. i. Der Patient hat eine Krankengeschichte mit einer bekannten klinisch signifikanten Nierenerkrankung oder bekannten kardiovaskulären Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, Arrhythmie, Claudicatio,

		Schlaganfall). j. Der Patient zeigt einen der folgenden Vitalzeichenbefunde (nach mindestens 15 Minuten in Rückenlage), der durch wiederholte Tests bestätigt wurde: (1) systolischer Blutdruck von < 95 oder > 160 mmHg in Rückenlage, (2) diastolischer Blutdruck < 50 oder > 95 mmHg in Rückenlage, (3) Pulsfrequenz < 40 Schläge pro Minute in Rückenlage, (4) eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von mehr als 20 mmHg beim Stehen aus der Rückenlage bei der Screening-Visite, (5) eine Erhöhung der Herzfrequenz von > 30 Schlägen pro Minute beim Stehen aus der Rückenlage, (6) eine Krankengeschichte mit symptomatischer orthostatischer Hypotonie (einschließlich Synkope, vasovagale Reaktionen, häufige Benommenheit oder häufig Schwindel im Stehen). Generell ist eine stabile, erfolgreich behandelte Hypertonie in der Studie erlaubt, vorausgesetzt, dass die antihypertensive Therapie mit den Einschränkungen übereinstimmt. k. Der Patient hat eine Krankengeschichte mit einer signifikanten neoplastischen Erkrankung. Ausnahme: (1) Patienten mit adäquat behandeltem Basalzellkarzinom oder Karzinom-in-situ der Zervix können teilnehmen; (2) Patienten mit anderen Malignitäten, die ≥ 10 Jahre vor dem Screening erfolgreich behandelt wurden, wobei gemäß dem Urteil sowohl des Prüfarztes als auch des behandelnden Arztes eine angemessene Nachuntersuchung keine Hinweise auf ein Wiederauftreten vom Zeitpunkt der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Screenings ergeben hat; und (3) Patienten, die nach der gemeinsamen Meinung des Monitors von MSD und des Prüfarztes höchstwahrscheinlich während der Dauer der Studie kein Rezidiv entwickeln. Patienten mit einer Krankengeschichte mit Leukämie, Lymphom, malignem Melanom und myeloproliferativer Erkrankung sind jedoch unabhängig von der Zeit seit der Behandlung nicht für die Studie geeignet, und in solchen Fällen werden keine Ausnahmen gelten. l. Der Patient hat eine Krankengeschichte mit einer Lebererkrankung, einschließlich viraler Hepatitis (mit Ausnahme einer HAV-Infektion) und primärer biliärer Zirrhose, und/oder er zeigt Anzeichen für Leberfunktionsstörungen (Patienten mit AST- oder ALT-Werten von mehr als 20 % über dem oberen Grenzwert des Normalbereichs werden ausgeschlossen). m. Der Patient hat eine Krankengeschichte mit Krampfanfällen, Epilepsie oder anderen neurologischen Erkrankungen. n. Der Patient hat eine Krankengeschichte mit einer Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie verzerren oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen könnte. o. Die geschätzte Kreatinin-Clearance des Patienten (Männer: [140 – Alter] x Gewicht [kg] / [Serumkreatinin (mg/dl) x 72]); (Frauen: [140 – Alter] x Gewicht [kg] / [Serum-Kreatinin (mg/dl) x 72)] x 0,85) ist ≤ 60 ml/min. p. Der Patient ist derzeit Konsument (einschließlich „Freizeitgebrauch“) von verbotenen Drogen, hat eine Krankengeschichte mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder war beim Urin-Drogenscreening vor der Studie positiv.

		q. Der Patient hat sich innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening vor der Studie einer Operation unterzogen, eine Bluteinheit gespendet oder an einer anderen klinischen Studie teilgenommen. r. Der Patient hat innerhalb von 7 Tagen vor der Dosierung Orlistat (Pankreaslipaseinhibitor) oder Sibutramin erhalten. s. Der Patient benötigt oder erwartet die Verwendung von pflanzlichen Heilmitteln wie Johanniskraut.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 6 Prüfzentren durchgeführt, 4 in Europa und 2 in den Vereinigten Staaten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Studienteilnehmer erhielten eine Einzeldosis von 25 mg MK-0431, 200 mg MK-0431 und Placebo in doppelblinder, randomisierter Form in 3 Dosierungszeiträumen. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte nach einem 10-stündigen Fasten (Wasser erlaubt). Nach der Verabreichung der Medikation fasteten die Patienten weiter (Wasser erlaubt), bis ein oraler Glukosetoleranztest 2 Stunden nach der Dosis verabreicht wurde. Standardisierte Mahlzeiten wurden 6, 8, 12, 15 und 24 Stunden nach der Dosis zur Verfügung gestellt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die primären Sicherheitsendpunkte in dieser Studie sind alle Arten von unerwünschten Ereignissen. Laborsicherheit und Vitalzeichen-Messungen gelten als sekundäre Endpunkte. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die AUC für Glukose (0–120 min) nach OGTT. Andere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassen die pharmakokinetischen Parameter von L-000224715 im Plasma, die Plasmaaktivität von DP-IV und die Plasmaspiegel von aktivem GLP-1 und Gesamt-GLP-1. Explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassen Nüchtern- und 24-Stunden-Plasmaglukose, inkrementelle Glukose-AUC (0–120 min) nach OGTT und nach einer Mahlzeit, Plasmaspiegel von Insulin, C-Peptid und Glukagon und die Spiegel von aktivem und gesamtem glukoseabhängigem insulinotropem Polypeptid (GIP).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen für patientenrelevante Endpunkte.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße von n = 36 hat eine statistische Power von 80 % (92 %), um eine Reduktion der Glukose-AUC (0-120 min) nach OGTT für die L-000224715-Dosen im Vergleich zu Placebo um 10 % (12 %) nachzuweisen (Alpha = 0,05 und 2-seitiger Test). Die Untergruppe mit einer Stichprobengröße n = 18 Patienten (administrative Zwischenanalyse) hat eine statistische Power von 85 % (98 %), um eine Reduktion der Glukose-AUC (0–120 min) nach OGTT für die aktiven L-000224715-Dosen im Vergleich zu Placebo um 15 % (20 %) nachzuweisen. Die statistische Power für den Abwärtstrend-Test wird

		mindestens die gleiche statistische Power wie die paarweisen Vergleiche haben. Diese Berechnungen der statistischen Power basierten auf der gepoolten SD-Schätzung unter den Teilnehmern von 0,1577 für die Glukose-AUC (0–120 min) nach OGTT auf der logarithmischen Skala nach 2 Wochen Behandlung in der Phase-IIa-Studie zu MK-0767 bei Typ-2-Diabetes mellitus (Prüfplan 006). Die SD unter den Teilnehmern wurde basierend auf der SD zwischen den Teilnehmern von 0,223 und einer angenommenen Korrelation von 0,5 berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse ist geplant, wenn etwa 18 Patienten die Studie abgeschlossen haben, oder im November 2002. Diese Zwischenanalyse dient hauptsächlich administrativen Zwecken. Wenn jedoch der p-Wert für die primäre Wirksamkeitshypothese für beide Dosen von L-000224715 versus Placebo kleiner als 0,001 ist, kann die Studie vorzeitig beendet werden. Andernfalls wird die Studie fortgesetzt, sofern keine Sicherheitsgründe vorliegen. Für die Zwischenanalyse der primären Wirksamkeitshypothese wird eine Nachteilskompensation von 0,001 im Alphaniveau (Fehler 1. Art) angewendet. Dies bedeutet, dass die Zwischenanalyse auf dem Alphaniveau von 0,001 als statistisch signifikant angesehen wird. Dementsprechend wird die abschließende Analyse aller Patienten auf dem Alphaniveau von 0,049 auf die primäre Wirksamkeitshypothese als statistisch signifikant angesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden unter Verwendung eines computergenerierten Zuteilungsplans zur Behandlung randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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 unter Verwendung eines computergenerierten Zuteilungsplans zur Behandlung randomisiert. MK-0431 und passende Placebos wurden in doppelblinder Weise geliefert, und auf den Behältern wurden Standard-1-Panel-Etiketten verwendet. Ein Behälter MK-0431 oder passendes Placebo wurde für jeden Dosierungstag zur Verfügung gestellt. Die Arzneimitteletiketten enthielten die Verpackungsidentifikationsnummer, die Patientenzuweisungsnummer (Allocation number, AN), die Anzahl der Tabletten und die Patientenanweisungen.
10	Randomisierung, Durchführung	Die Patienten wurden unter Verwendung eines computergenerierten Zuteilungsplans zur Behandlung randomisiert.

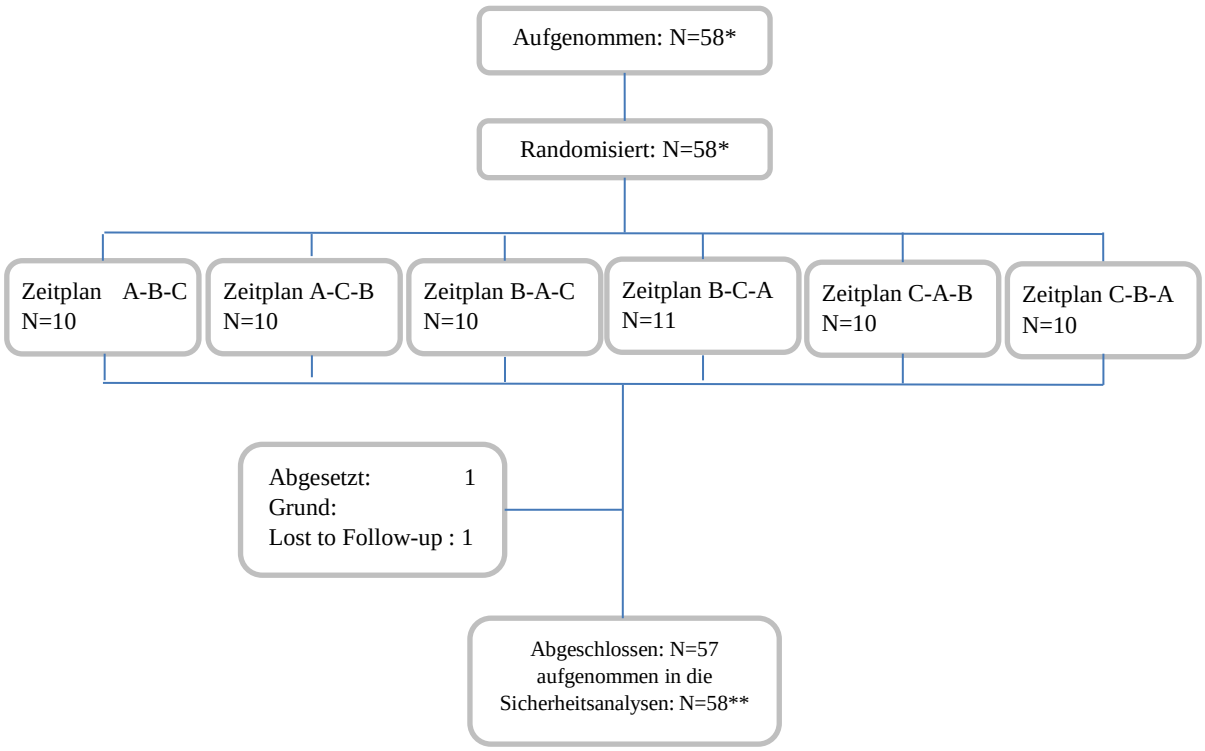
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja MK-0431 und passende Placebos wurden in doppelblinder Weise geliefert, und auf den Behältern wurden Standard-1-Panel-Etiketten verwendet. Ein Behälter MK-0431 oder passendes Placebo wurde für jeden Dosierungstag zur Verfügung gestellt. Die Arzneimitteletiketten enthielten die Verpackungsidentifikationsnummer, die Patientenzuweisungsnummer (AN), die Anzahl der Tabletten und die Patientenanweisungen. Informationen zur Arzneimitteloffenlegung wurden dem Prüfarzt in einem separaten versiegelten Umschlag für jeden Patienten bereitgestellt. Das Deckblatt des Umschlags enthielt die Verpackungsidentifikationsnummer und die Zuordnungsnummer (AN). Das mittlere Blatt enthielt die gleiche Information plus Arzneimittelidentifikation. Die Rückseite wurde abgedunkelt, um zu verhindern, dass der Inhalt durchscheint. Im Notfall sollten die Umschläge geöffnet werden, um das Dosierungsschema für jeden Patienten aufzudecken. Darüber hinaus wurde die Studie so konzipiert, dass die Werte des Kohlenhydratstoffwechsels für den Prüfarzt und den Patienten verblindet blieben (außer beim Screening und bei Bedarf zur Nachverfolgung eines unerwünschten Ereignisses). Während der Studie waren keine äußeren Bestimmungen vorgesehen, außer für Glukosetests oder bei klinischer Notwendigkeit. Das Zentrallabor wurde angewiesen, dem Prüfarzt und dem klinischen Monitor Nüchternglukosewerte im Plasma von < 70 mg/dl oder > 280 mg/dl zu berichten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	MK-0431 und passende Placebos wurden in doppelblinder Weise geliefert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primär</u> 1. Die Sicherheit und Verträglichkeit von MK-0431-Einzeldosen wurde anhand einer klinischen Beurteilung tabellarisch dargestellter unerwünschter Ereignisse und der Untersuchung individueller Daten,

		Mittelwertplots und zusammenfassender Statistiken der Sicherheitsparameter (Vitalzeichen, EKG-Messungen und Laborparameter usw.) evaluiert. 2. Die Beurteilung der Wirksamkeit von MK-0431-Einzeldosen auf die inkrementelle AUC 0–240 min für Glukose nach der Exposition (d. h. die Glukoseauslenkung über dem Prä-OGTT-Wert zur Baseline über einen Zeitraum von 2 oder 4 Stunden nach dem OGTT) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus erfolgte mittels Analyse der logarithmischen Skala mit einem geeigneten Modell zur Analyse der Varianz (Analysis of variance, ANOVA) für ein vollständiges Crossover-Design mit drei Zeiträumen. Mit einem Stepdown-Testverfahren wurden die 2 Dosen von MK-0431 im Hinblick auf die primäre Wirksamkeitshypothese mit Placebo verglichen. Das bedeutet, dass die niedrige MK-0431-Dosis nur dann mit Placebo verglichen wurde, wenn ein signifikanter Unterschied zwischen der hohen MK-0431-Dosis und Placebo nachgewiesen wurde. Für MK-0431-Dosen, die sich signifikant von Placebo unterschieden, wurde das beobachtete geometrische mittlere Verhältnis (Geometric mean ratio, GMR) der AUC 0-240 min für Glukose zu Placebo verwendet, um die Signifikanz der Behandlungswirkungen zu untersuchen. <u>Sekundär</u> 1. Die Beurteilung der Auswirkungen der MK-0431-Einzeldosen auf die inkrementelle AUC 0–120 min für Glukose nach der Mahlzeit und nach dem OGTT nach der Verabreichung von Standardmahlzeiten 6 und 24 Stunden nach der Dosis und einem OGTT 24 Stunden nach der Dosis erfolgte auf die gleiche Weise wie die AUC 0–240 min für Glukose nach dem OGTT. 2. Zusammenfassende Statistiken wurden verwendet, um die pharmakokinetischen Parameter von MK-0431 (AUC 0–24 h, Cmax, Tmax, C24 h, terminale Halbwertszeit) nach MK-0431-Einzeldosen zu beurteilen. Die pharmakokinetischen Parameter wurden geeignet transformiert (logarithmische Transformation für AUC, Cmax, C24 h, Ränge für Tmax und Kehrwert der terminalen Halbwertszeit) und es wurden rücktransformierte zusammenfassende Statistiken berichtet. Für alle verfügbaren pharmakokinetischen Daten wurden geeignete Diagramme erstellt. 3. Beurteilungen der Auswirkungen von MK-0431-Einzeldosen über die Zeit auf die Aktivität der Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) im Plasma bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden unter Verwendung der gewichteten durchschnittlichen Hemmung (WAI) der Plasma-DPP-IV-Aktivität (über 12 Stunden und 24 Stunden nach der Dosis) durchgeführt. Die WAI der Plasma-DPP-IV-Aktivität ab der Baseline wurde unter Verwendung des obigen ANOVA-Modells analysiert und zwischen MK-0431-Einzeldosen und Placebo verglichen. Messungen vor der Dosis in jeder Phase wurden als Baseline verwendet, um die logarithmischen prozentualen Hemmungen zu jedem Zeitpunkt nach der Dosis zu berechnen. Alle Analysen erfolgten in der logarithmischen Prozentskala und die Endergebnisse wurden in der Skala der prozentualen Hemmung angegeben. Der p-Wert von MK-

		0431 versus Placebo aus dem ANOVA-Modell wurde verwendet, um zu bestimmen, ob MK-0431 signifikant größer als Placebo ist. 4. Die Beurteilung der Auswirkungen von MK-0431-Einzeldosen über die Zeit auf die aktiven GLP-1-Spiegel und GLP-1-Gesamtspiegel nach Verabreichung eines OGTT und standardisierten Mahlzeiten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und nach einem Übernacht-Fasten erfolgte auf die gleiche Weise wie die WAI der DPP-IV-Aktivität. Zusammenfassende Statistiken für aktive GLP-1-Spiegel und GLP-1-Gesamtspiegel zu jedem Zeitpunkt wurden erstellt. Zusätzlich wurde der Stabilisierungsgrad von GLP-1 (d. h. das Verhältnis von aktiven GLP-1-Spiegeln zu GLP-1-Gesamtspiegeln über den Verlauf des Dosierungsintervalls) zu jedem Zeitpunkt bestimmt und es wurden zusammenfassende Statistiken erstellt. <u>Explorativ</u> 1. Zusammenfassende Statistiken wurden verwendet, um die Auswirkungen von MK-0431-Einzeldosen auf Nüchternplasmaglukose und Plasmainsulin nach OGTT, C-Peptid-Spiegel und Glukagonspiegel im Plasma und aktive GIP-Spiegel und GIP-Gesamtspiegel (und das Verhältnis von aktiven GIP-Spiegeln zu GIP-Gesamtspiegeln) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu untersuchen. Zusammenfassende Statistiken für den Unterschied zwischen den Behandlungen im Verhältnis zu Placebo zu jedem Zeitpunkt, einschließlich Fasten (vor der Dosis und vor Glukosebelastung), und Diagramme im Zeitverlauf wurden ebenfalls für die folgenden Parameter erstellt: Spiegel von Glukose, Insulin, C-Peptid, Glukagon und GIP (falls verfügbar). 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für den Unterschied im Vergleich zu Placebo wurden berechnet. 2. Die Beziehung zwischen Baseline-HbA1C und der Wirkung von MK-0431 auf die inkrementelle Glukose nach OGTT wurde durch Subgruppenanalysen der AUC0-240 min für Glukose nach Exposition für Patienten mit einem Baseline-HbA1C von weniger als 7,5 % und für solche mit einem Baseline-HbA1C ≥ 7,5 % untersucht. <u>Sicherheit</u> Zusammenfassende Statistiken und Diagramme für die Unterschiede zwischen den Behandlungen im Verhältnis zu Placebo wurden für Labor-, EKG- und Vitalzeichenmessungen erstellt, sofern dies klinisch angemessen erschien. Zusätzlich wurde ein ANOVA-Modell verwendet, das für ein vollständiges 3-Phasen-Crossover-Design geeignet war, um die Wirkung von MK-0431 versus Placebo auf QTC-Intervalle im EKG zu bewerten. Darüber hinaus wurde eine Ausreißeranalyse erstellt, die Patienten mit Änderungen gegenüber den Baseline-Werten oder absoluten Werten der QTC auflistet, die vordefinierte Werte überschreiten (Änderungen < 30 ms, 30 bis 60 ms und > 60 ms oder absolute Werte < 450 ms, 450 bis 500 ms und ≥ 500 ms).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Zur Analyse der pharmakokinetischen Parameter wurden die Kovariaten Gewicht und Kreatinin-Clearance zum Zweck des Vergleichs mit gesunden Kontrollpersonen aus anderen Studien angepasst. Für andere

	adjustierte Analysen	Analysen wurden keine weiteren Anpassungen für Kovariaten vorgenommen. Zu administrativen Zwecken wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, als die ersten 18 Patienten die Studie abschlossen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 58 b) 58 c) 57
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient (AN 273) stand für eine Nachuntersuchung nach Zeitraum 1 nicht mehr zur Verfügung und wurde von allen Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns (FPI): 14. Okt. 2002 Datum des Studienendes (LPO): 07. Jan. 2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



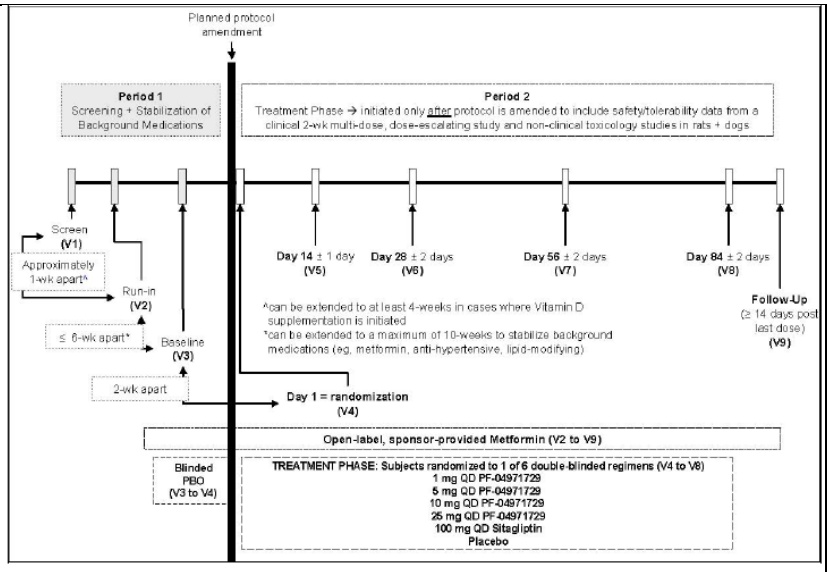
* Einundsechzig Zuordnungsnummern wurden in die Studie aufgenommen. Jedoch nahmen 3 Patienten zweimal an der Studie teil, was dem Prüfarzt unbekannt war. Diese Patienten werden in den Wirksamkeitsanalysen nur einmal gezählt. Somit wurden 58 tatsächliche Patienten in die Studie aufgenommen, und 57 Patienten beendeten alle drei Phasen.
** Die Daten der 58 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden in die Sicherheitsanalysen einbezogen, einschließlich der beiden Sicherheitsdatensätze für die 3 Patienten, die zweimal an verschiedenen Prüfzentren aufgenommen wurden.
A=200 mg MK-0431
B=25 mg MK-0431
C=Placebo

Abbildung 4-60: Flow-Chart zur Studie Mk-8835 P005

Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8835 P016

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzungen der Studie:** **Primär** 1. Beurteilung der Dosis-Antwort von PF-04971729 einmal täglich (QD) über 12 Wochen bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin auf die Blutzuckerkontrolle **Sekundär** 1. Beurteilung der Dosis-Antwort von PF-04971729 auf das Körpergewicht 2. Beurteilung der Wirksamkeit von PF-4971729 und Sitagliptin auf den Blutdruck 3. Charakterisierung der Wirksamkeit von PF-04971729 auf die Nüchternplasmaglukose (Fasting plasma glucose, FPG) und Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von PF-04971729 und Sitagliptin. **Tertiär** 1. Beurteilung der Wirksamkeit von PF-04971729 und Sitagliptin auf das Lipidprofil, Insulin und C-Peptid im Nüchternzustand 2. Beurteilung der Wirksamkeit von PF-04971729 und Sitagliptin auf explorative Knochen-Biomarker (stratifiziert basierend auf 25-Hydroxy-[25-OH]-Vitamin-D-Spiegel beim Screening) 3. Beurteilung der zusammengesetzten Wirksamkeit von PF-04971729 und Sitagliptin auf die Blutzuckerkontrolle, das Körpergewicht und den Blutdruck 4. Erforschung der Pharmakokinetik (PK) und der pharmakodynamischen (PD) Beziehung von PF-04971729.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Gesamtdesign und Plan der Studie:** Dies war eine randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktiv kontrollierte, 6-armige (Placebo, 4 aktive Dosen von PF-04971729 und 1 Dosis von Sitagliptin) Parallelgruppen-Doppeldummy-Studie, gegliedert in 2 Studienphasen. In Studienphase 1 schlossen die Patienten die Screening-Verfahren ab, um die Eignung zu bestimmen, gefolgt von einer Run-in-Phase, in der die medizinische Hintergrundbehandlung für Blutzuckerkontrolle, Hypertonie sowie Dyslipidämie stabilisiert wurde und Baseline-bezogene Visiten stattfanden. In Phase 2 wurden die Patienten randomisiert, um 1 von 6 verblindeten

		Behandlungsschemata für eine Dauer von 84 ± 2 Tagen zu erhalten. Die Studie umfasste insgesamt bis zu 9 ambulante Visiten (einschließlich Screening, Run-in und Baseline) am Prüfzentrum (d. h. B1 bis B9). Die gesamte Teilnahme an der Studie für jeden Patienten, ohne Screening, Run-in und Baseline, betrug ungefähr 14 Wochen. Phase 1 (Screening + Stabilisierung von Hintergrundmedikationen) Jede ambulante Visite am Prüfzentrum dauerte ungefähr 1 Stunde, und die Patienten wurden angewiesen, nach einer Fastendauer von mindestens 8 Stunden (außer Wasser und Verabreichung von geplanten Begleitmedikationen) zu erscheinen. Nachdem die Patienten basierend auf den bei B1 (d. h. beim Screening) durchgeführten Verfahren als geeignet angesehen wurden, kehrten sie ungefähr 1 Woche später (d. h. B2) an das Prüfzentrum zurück, dann wechselten die Patienten zu vom Sponsor bereitgestelltem Metformin; die Patienten unter oralen Antidiabetika (OAD) hatten diese Medikationen für mindestens 6 Wochen vor B3 abgesetzt. Für Patienten, die vor B1 nur stabile Metformin-Dosen erhielten, konnten B2 und B3 zu einer Visite kombiniert werden. Die Run-in-Phase (d. h. die Dauer zwischen B2 und B3) konnte insgesamt 10 Wochen nicht überschreiten. Bei B3 traten alle Patienten in eine 2-wöchige Baselinephase ein, in der die Patienten zusätzlich zu Metformin ein einfach verblindetes Placebo sowohl von PF-04971729 als auch von Sitagliptin erhielten. Phase 2 (Behandlungsphase) Die Randomisierung in die Studie (d. h. Phase 2, Tag 1, B4) wurde erst eingeleitet, nachdem der Prüfplan geändert worden war. Ziel war es Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten aus einer klinischen 2-wöchigen Dosiseskalationsstudie mit mehreren Dosen sowie die Ergebnisse aus den 3-monatigen nicht-klinischen Toxikologiestudien mit Ratten und Hunden einzubeziehen und die zustimmende Bewertung des geänderten Prüfplans durch die Ethikkommissionen (sowie ggf. durch Zulassungsbehörden) einzuholen. Patienten, die während der Baselinephase (basierend auf Tablettenzählung) zu ≥ 90 % compliant waren, wurden randomisiert und erhielten bei B4 zusätzlich zu dem vom Sponsor bereitgestellten Metformin eine von 4 Dosen PF-04971729, Sitagliptin 100 mg oder Placebo. Während der Visiten nach Tag 1 (d. h. B5 bis B8) kehrten die Patienten nach einem nächtlichen Fasten (mindestens 8 Stunden) mit ihrer (ihren) Prüfinterventionsflasche(n) und (ggf.) Antihypertensiva zum Prüfzentrum zurück, ohne sich am jeweiligen Tag die Dosis, die vom Sponsor zur Verfügung gestellten Glukosemeter sowie die Tagebücher zur Glukoseüberwachung verabreicht zu haben. Bei diesen Visiten wurde am Prüfzentrum die Prüfintervention des Tages verabreicht (d. h. von den Mitarbeitern des Prüfzentrums beobachtet). Nach einem Minimum von 14 Tagen nach der letzten Dosis der an Tag 84/B8 kamen die Patienten zu einer Nachbeobachtungsvisite zurück zum Prüfzentrum. Bei dieser Visite wurde die letzte Dosis des vom Sponsor bereitgestellten Metformins verabreicht, andere Verfahren wurden abgeschlossen und der Patient wurde aus der Studie entlassen. Abbildung 1 fasst das gesamte Studienschema zusammen. Der Zeitplan der Aktivitäten ist in Abbildung 4-61 aufgeführt.

		 Abbildung 4-61: Studiendesign der Studie MK-8835 P016
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Prüfplanänderung**: Änderung 1 (vom 12. März 2010) war die a priori identifizierte Aktualisierung des Prüfplans, durch die Schlüsselinformationen integriert werden sollten, um Phase 2 zu ermöglichen. In dieser Änderung wurden folgende Überarbeitungen implementiert: - Eine Zusammenfassung der nichtklinischen 3-monatigen Toxizität bei Ratten und Hunden wurde bereitgestellt. - Zusammenfassungen der 2 klinischen Studien B1521001 (First-in-Human) und B1521002 (2 Wochen, mehrere Dosen) wurden hinzugefügt. - Eine Anleitung für das Management von Vitamin-D-Mangel basierend auf den 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln beim Screening wurde angeboten. - Ein Algorithmus als Anleitung für Prüfärzte zur Behandlung von Harnwegsinfektionen und Pilzinfektionen im Genitalbereich wurde präsentiert. - Typografische Fehler wurden korrigiert. - Ein tertiärer zusammengesetzter Endpunkt wurde hinzugefügt, mit dem Anteil der Patienten, die Folgendes erreichten: (1) HbA1c < 7 %, keine hypoglykämischen Episoden und keine Gewichtszunahme; (2) HbA1c < 7 %, Blutdruck weniger als 130/80 mmHg und keine Gewichtszunahme. - Eine einmalige Wiederholung von Serum-Kreatinin (zur Bestimmung der berechneten Kreatinin-Clearance) und FSH beim Screening wurde gestattet. - Eine erneute Schulung der Patienten in Bezug auf persönliche Hygiene, Bewegungs-/Ernährungsrichtlinien, Hypoglykämie und Hyperglykämie bei Visite 4 (d. h. Randomisierung) zusätzlich zu Visite 2 (d. h. Initiierung des Run-in) wurde hinzugefügt. - Ein etwas höheres Blutvolumen wurde entnommen; das Gesamtvolumen stieg von 145 ml auf 160 ml. - Eine eigenständige Entnahme von explorativen Biomarkern anstelle der Verwendung von übrig gebliebenen Proben für den klinischen Laborgebrauch wurde aufgenommen. - Datum und Uhrzeit der letzten Mahlzeit über 400 kcal wurden bei Patienten erfasst, bei denen eine Hypoglykämie auftrat, um den Standards des Sponsors zu entsprechen.

		- Korrektur von Inkonsistenzen: a) Alle Vitalzeichen waren nach mindestens 5 [und nicht 10] Minuten Ruhe im Sitzen zu beurteilen; (b) zusätzlich zu den stabilen Dosen für 6 Wochen vor dem Screening mussten Patienten nach jeglichen Änderungen der Dosis der Hintergrundmedikationen während des Run-in mindestens 6 Wochen vor B3 (nicht B4) das überarbeitete Schema erhalten haben. Änderung 2 (vom 02. April 2010) implementierte die folgenden Veränderungen: - Eine Anleitung für das Management der Sitagliptin-Dosis bei Patienten mit einem Rückgang der Nierenfunktion nach der Randomisierung gemäß der berechneten Kreatinin-Clearance wurde angeboten, wie von einer Zulassungsbehörde gefordert. - Zusätzliche Ergebnisse von Studie B1521002 (2-wöchig, mehrere Dosen) wurden geliefert, die eine fehlende Wirkung auf die Elektrolyte im Urin und iPTH anzeigen. - Eignungskriterien für den 25-OH-Vitamin-D-Spiegel wurden entfernt angesichts der zusätzlichen Daten aus Studie B1521002, die eine fehlende Wirkung von PF-04971729 auf die Elektrolyte im Serum und Urin sowie iPTH und anzeigen und angesichts der Möglichkeit zur prospektiven Evaluierung von explorativen Biomarkern in einer breiteren Patientenpopulation basierend auf dem Vitamin-D-Status. - Die Stratifizierung zur Analyse explorativer Biomarker des Knochenumsatzes basierend auf dem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel beim Screening wurde hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die Eignung der Patienten wurde von einem entsprechend qualifizierten Mitarbeiter des Studienteams des Prüfarztes überprüft und dokumentiert, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden. Die Patienten mussten alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllt haben, um für die Aufnahme in die Studie geeignet zu sein: 1. Männer und/oder nicht gebärfähige Frauen, die beim Screening zwischen 18 (oder 21 basierend auf dem landesspezifischen Zustimmungsalter) und 70 Jahre alt waren: • Frauen durften nicht gebärfähig sein, definiert durch einen der folgenden Punkte: - Frauen im Alter von > 60 Jahren beim Screening; oder - Frauen, die beim Screening ≥ 45 und ≤ 60 Jahre alt waren, mussten seit mindestens 2 Jahren amenorrhoisch sein und einen Serum-FSH-Spiegel innerhalb des Referenzbereichs des Zentrallabors für postmenopausale Frauen aufweisen, der bei Bedarf durch eine einzige Wiederholung bestätigt wurde; oder - Frauen, die sich einer dokumentierten Hysterektomie und/oder bilateralen Oophorektomie unterzogen hatten. - Alle anderen weiblichen Patienten (einschließlich Frauen mit Tubenligaturen und Frauen ohne dokumentierte Hysterektomie/bilaterale Oophorektomie) wurden als gebärfähig eingestuft. 2. Die Patienten mussten eine historische Diagnose von T2DM gemäß den Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) aufweisen. 3. Personen, die für ihren T2DM eine stabile Metformindosis entweder allein oder in Kombination mit einem akzeptablen OAD-Wirkstoff für mindestens 6 Wochen vor B1 erhalten hatten. • Patienten mit einem akzeptablen OAD-Wirkstoff mussten gewillt sein, diese Wirkstoffklasse ab B2 und für die Dauer der Studie (d. h. bis zur Nachbeobachtungsvisite B9) abzusetzen.

		4. Glykosyliertes Hämoglobin A1c (HbA1c) beim Screening (d. h. B1) (gemäß Bestimmung durch ein studienspezifisches Zentrallabor), das eines der folgenden Kriterien basierend auf vorherigen Hintergrund-Antidiabetika erfüllt: • Metformin-Monotherapie: 7,0 % bis 11,0 % einschließlich • Metformin + akzeptabler OAD-Wirkstoff: 6,5 % bis 9,5 % einschließlich* *Die Obergrenze wurde so gewählt, dass die Patienten einen HbA1c ≤ 11,0 % bei Randomisierung nach Absetzen des akzeptablen OAD-Wirkstoffs basierend auf dem erwarteten Anstieg des HbA1c nach Absetzen hatten. 5. Nüchtern-Plasmaglukosespiegel < 270 mg/dl (d. h. 15,04 mmol/l) beim Screening (gemäß Beurteilung durch ein studienspezifisches Zentrallabor), bestätigt durch eine einzelne Wiederholung, falls dies für notwendig erachtet wurde. 6. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 23 kg/m^2 und ≤ 45 kg/m^2 beim Screening; BMI-Werte von ≥ 22,5 und ≤ 45,4 kg/m^2 wurden auf- bzw. abgerundet und als akzeptabel für die Aufnahme angesehen. 7. Nachweis eines persönlich unterzeichneten und datierten Einwilligungsdokuments, aus dem hervorgeht, dass der Patient (oder ein rechtlich zulässiger Vertreter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde. 8. Die Patienten mussten gewillt und in der Lage sein, geplante Visiten, den Behandlungsplan, Labortests, andere Studienverfahren sowie eine Beratung zur persönlichen Hygiene und Richtlinien für Ernährung und Bewegung für T2DM sowie für die Identifizierung/das Management von Hypoglykämie und Hyperglykämie einzuhalten. 9. Patienten, die bereit und in der Lage sind, einen Blutzucker-Selbsttest mindestens QD für die Dauer der Studie durchzuführen und ein Tagebuch zu führen. **Ausschlusskriterien** Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutraf, durften nicht in die Studie aufgenommen werden: 1. Compliance (basierend auf Tablettenzählung) von < 90 % während der Baselinephase gemäß Beurteilung vor der Randomisierung an Tag 1 (d. h. B4). 2. Personen mit einem Armumfang > 50 cm, gemessen in der Mitte des Oberarms. 3. Aktuelle (d. h. innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) Nachweise oder eine Krankengeschichte mit einer instabilen Begleiterkrankung wie: dokumentierte Evidenz oder Anamnese von klinisch signifikanter hämatologischer, endokriner, pulmonaler, gastrointestinaler (einschließlich schwerer Gastroparese), kardiovaskulärer, hepatischer, psychiatrischer, neurologischer oder klinisch signifikanter allergischer Erkrankung (einschließlich aller Arzneimittelallergien, jedoch ohne unbehandelte, asymptomatische, saisonale Allergien zum Zeitpunkt der Dosierung). 4. Patienten mit aktuellen (d. h. innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) Nachweisen oder einer Krankengeschichte mit einer schweren Nieren- oder Harnwegserkrankung, die das Risiko einer GU-Infektion erhöht haben könnte, einschließlich (aber nicht beschränkt auf): • Pyelonephritis; • Polyzystische Nierenerkrankung; • Vesikoureteraler Reflux;

		• Operationen am Harntrakt (z. B. Verweilkatheter, Korrektur einer funktionellen oder anatomischen Abnormität der Harnwege); • ≥ 2 symptomatische Harnwegsinfektionen, diagnostiziert von einem Mediziner, die pharmakologisch behandelt wurden; • ≥ 2 symptomatische genitale Pilzinfektionen, diagnostiziert von einem Mediziner, die pharmakologisch behandelt wurden; • Chronische oder rezidivierende Vulvovaginitis; und • Prostatitis. 5. Jede Erkrankung, die die Arzneimittelresorption beeinflussen kann (z. B. Gastrektomie oder irgendein Bereich einer Darmresektion, einer aktiven entzündlichen Darmerkrankung oder eine Pankreasinsuffizienz). 6. Diagnose von Typ-1-Diabetes mellitus. 7. Behandlung mit Thiazolidindionen (TZD) oder subkutan verabreichten Antidiabetika (z. B. Insulin, Exenatid, Liraglutid oder Pramlintid) innerhalb von 6 Wochen vor B1. 8. Patienten, die wegen ihres T2DM nicht-pharmakologisch behandelt wurden (d. h. behandlungsnaiv). 9. Anamnese oder Nachweis von diabetischen Komplikationen mit klinisch signifikanten symptomatischen oder bekannten Endorganschäden wie: • Proliferative Retinopathie und/oder Makulaödem, oder • Diabetische Neuropathie, die durch neuropathische Geschwüre verkompliziert ist, oder • Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min basierend auf der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Verwendung von Serum-Kreatinin, gemessen beim Screening, bestätigt durch eine einmalige Wiederholung, falls dies für notwendig erachtet wurde, a. Männer: [(140 – Alter in Jahren) x Gesamtkörpergewicht (in kg)] dividiert durch [72 x Serumkreatinin (in mg/dl)] b. Frauen: 0,85 x Berechnung für Männer 10. Anamnese von Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. 11. Aktuelle Krankengeschichte mit instabiler Angina. 12. Anamnese von Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. 13. Anamnese von wiederholter oder häufig dokumentierter Hypoglykämie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening. 14. Teilnahme an einem formalen Gewichtsabnahme-Programm oder Schwankung des Körpergewichts um > 5 %, oder die Einnahme von Medikationen, die zur Gewichtsabnahme zugelassen wurden, innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening. 15. Personen mit einer der folgenden Auffälligkeiten in klinischen Labortests beim Screening (d. h. B1) gemäß Beurteilung durch ein studienspezifisches Zentrallabor, bestätigt durch eine einzelne Wiederholung, falls dies für notwendig erachtet wurde: • C-Peptid-Konzentration von < 0,8 ng/ml (0,27 mmol/l); • Nüchtern-Serumtriglyceride ≥ 500 mg/dl (d. h. 5,65 mmol/l); • Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) ≥ 2 x über der oberen Normgrenze (ONG); • Gesamtbilirubin > 1,5 x ONG und direktes Bilirubin > ONG; o Patienten mit einer Krankengeschichte mit Gilbert-Syndrom waren für diese Studie geeignet, vorausgesetzt, das direkte Bilirubin war ≤ ONG. 16. Beim Screening ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) mit QT-Intervall und einem korrigierten QTc-Intervall > 450 ms, bestätigt durch eine einzelne Wiederholung, falls dies für notwendig erachtet

		wurde. 17. Anhaltende schwere, unkontrollierte Hypertonie; zum Beispiel: Mittelwert für dreifach im Sitzen gemessenen systolischen Blutdruck (SBD) ≥ 180 mmHg und/oder diastolischen Blutdruck (DBD) ≥ 105 mmHg nach mindestens 5-minütigem Sitzen in Ruhe bei B1 (d. h. Screening), bestätigt durch 1 wiederholte Dreifachmessung, falls dies für notwendig erachtet wurde. • Bei Patienten mit Hintergrund-Antihypertensiva musste die Dosis dieser Wirkstoffe stabilisiert worden sein, um niedrigere Blutdruckwerte zu erreichen. 18. Eine aktuelle Krankengeschichte mit oder aktueller klinischer Beweis einer kongestiven Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III-IV. 19. Ein positiver Urin-Drogentest auf illegale Drogen beim Screening. 20. Anamnese von regelmäßigem Alkoholkonsum, definiert als Alkoholkonsum in einer Menge von mehr als 7 Drinks pro Woche für Frauen oder 14 Drinks pro Woche für Männer. • 1 Drink = 150 ml Wein, 360 ml Bier oder 45 ml Schnaps. 21. Teilnahme an anderen Studien, die die Verabreichung eines Prüfpräparats oder -geräts beinhalten, innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening für die aktuelle Studie und während der Teilnahme an der aktuellen Studie. 22. Anamnese von Sensitivität oder Unverträglichkeit gegenüber PF-04971729 oder Sitagliptin. 23. Anamnese von Sensitivität gegenüber Heparin oder heparininduzierter Thrombozytopenie (wenn Heparin verwendet wurde, um intravenöse Katheter zu spülen). 24. Blutspende von etwa 1 Pint (500 ml) innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening. 25. Nicht willens oder nicht in der Lage, die Lebensstil-Leitlinien gemäß Prüfplan zu erfüllen. 26. Andere schwerwiegende akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankungen oder Laborauffälligkeit, die das Risiko im Zusammenhang mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung des Prüfprodukts erhöht oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt haben könnte und nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für den Eintritt in diese Studie ungeeignet gemacht haben könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 42 Zentren durchgeführt (Kanada 7, Indien 8, Korea 4, Mexiko 5 und Vereinigte Staaten 18).a
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Verabreichte Behandlungen** <u>Phase 1</u> - Run-in-Phase Nicht alle Patienten mussten in die Run-in-Phase übertreten. Patienten, die für mindestens 6 Wochen vor der Screening-Visite eine stabile Dosis Metformin erhalten hatten und bei denen die Gesamttagesdosis von Metformin ein Mehrfaches von 500 mg betrug, konnten bei einem kombinierten B2-B3 auf vom Sponsor bereitgestelltes, offenes Metformin (sofortige Freisetzung) umgestellt werden. Die Metformin-Titration war für einige Patienten während der Run-in-Phase (d. h. B2) erforderlich. Bei Patienten unter Metformin in einer Dosis, die kein Mehrfaches von 500 mg vor B1 war, musste die Dosis von Metformin bei B2 so erhöht

		werden, dass es sich um einen Schritt von 500 mg handelte. - Diese Studie erforderte keine Mindestdosis von Metformin; die maximale Dosis durfte jedoch 2500 mg/Tag nicht überschreiten (oder 3000 mg/Tag, wenn die maximale Metformindosis gemäß der lokalen Produktkennzeichnungen des Landes 3000 mg/Tag betrug). - Bei Patienten, die mehr als die erlaubte Maximaldosis von Metformin einnahmen, sollte die Dosis reduziert werden, und sie mussten sich vor B3 einer Stabilisierungsphase von mindestens 6 Wochen (maximal 10 Wochen) unterziehen. Die endgültige Metformindosis sollte vom Prüfarzt als die am besten geeignete Dosis für einen gegebenen Patienten angesehen werden. - Nach der Baselinevisite war keine weitere Titration von Metformin erlaubt; die Metformindosis musste zwischen B3 und B9 einschließlich stabil geblieben sein. Wenn ein Patient bei der Screening-Visite zusätzlich zu Metformin ein OAD erhielt, musste der Patient sich einer Run-in-Phase von mindestens 6 Wochen unterziehen, in der das OAD außer Metformin abgesetzt wurde. - Baselinephase Bei B3 traten alle Patienten in eine 2-wöchige Baselinephase ein, in der die Patienten zusätzlich zu Metformin ein einfach verblindetes Placebo sowohl von PF-04971729 als auch von Sitagliptin erhielten. <u>Phase 2</u> Bei B4 wurden die Patienten randomisiert 1 von 6 doppelblinden, verblindeten Doppeldummy-Behandlungsschemata zugeteilt, die für eine Dauer von 84 ± 2 Tagen einzunehmen waren: - PF-04971729 1 mg QD, - PF-04971729 5 mg QD, - PF-04971729 10 mg QD, - PF-04971729 25 mg QD, - Sitagliptin 100 mg QD oder - Placebo. PF-04971729 und Placebo wurden als Tabletten zu 1 mg, 5 mg und 25 mg oder als passende Placebotabletten zur Verfügung gestellt. Sitagliptin und Placebo wurden als Tabletten zu 100 mg oder als passendes Placebo geliefert. Die Patienten wurden angewiesen, die Prüfintervention und das offene Metformin täglich zur gleichen Tageszeit mit der morgendlichen Mahlzeit einzunehmen. Darüber hinaus wurden die Patienten angewiesen, die Selbstverabreichung dieser Medikationen sowie ihrer Antihypertensiva, falls zutreffend, an den Tagen ihrer ambulanten Visite am Prüfzentrum zu verschieben. An diesen Tagen wurde diese Medikation vor Ort verabreicht. Wenn nach Randomisierung (d. h. Tag 1, B4) bei einem Patienten eine Abnahme der Nierenfunktion mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min bei 2 aufeinanderfolgenden, geplanten Studienvisiten festgestellt wurde, musste verblindetes Sitagliptin/Placebo abgesetzt werden. Um die Flasche zu identifizieren, die Sitagliptin/Placebo enthielt, wurden die Patienten angewiesen, nur die Dosierung aus der Flasche zu beenden, die beige Tabletten mit Überdrucken enthielt. Die Sitagliptin-/Placebo-Tabletten waren leicht identifizierbar und unterschieden sich deutlich im Aussehen im Vergleich zu PF-04971729/passenden Placebotabletten. In diesem Fall wurde erwartet, dass die Dosierung mit verblindetem PF-04971729/Placebo fortgesetzt wird, wobei der Patient 3

		(anstelle von 4) Tabletten pro Dosis erhielt, um die Verblindung aufrechtzuerhalten, die sich auf die Verabreichung von PF-04971729 bezog.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Zielsetzungen der Studie:** Primäre Zielsetzung • Beurteilung der Dosis-Antwort von PF-04971729 einmal täglich (QD) über 12 Wochen bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin auf die Blutzuckerkontrolle. Sekundäre Ziele • Beurteilung der Dosis-Antwort von PF-04971729 QD über 12 Wochen bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin auf das Körpergewicht. • Beurteilung der Wirksamkeit auf den Blutdruck mit einer Reihe von oralen Dosen von PF-04971729 sowie einer oralen Dosis von Sitagliptin 100 mg QD über 12 Wochen bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin. • Charakterisierung der Wirksamkeit auf Nüchternplasmaglukose (Fasting plasma glucose, FPG) mit einer Reihe von oralen Dosen von PF-04971729 QD über 12 Wochen bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin. • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit mit einer Reihe von oralen Dosen von PF-04971729 QD über 12 Wochen bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin. Tertiäre Zielsetzungen • Beurteilung der Wirksamkeit auf Nüchtern-Lipidprofil, Insulin und C-Peptid mit einer Reihe von oralen Dosen von PF-04971729 sowie einer Dosis von Sitagliptin 100 mg QD über 12 Wochen bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin. • Beurteilung der Wirksamkeit auf explorative Knochen-Biomarker, stratifiziert basierend auf dem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel beim Screening, mit einer Reihe von oralen Dosen von PF-04971729 sowie einer Dosis von Sitagliptin 100 mg QD über 12 Wochen bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin. • Beurteilung der zusammengesetzten Wirksamkeit auf Blutzuckerkontrolle, Körpergewicht und Blutdruck mit einer Reihe von oralen Dosen von PF-04971729 sowie einer oralen Dosis von Sitagliptin 100 mg QD über 12 Wochen bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin.

		• Untersuchung der PK und Untersuchung der PK-pharmakodynamischen (PD) Beziehung von PF-04971729 bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus unter stabilen Dosen von Metformin.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Änderungen der geplanten Analysen** Urinproben für PK-Analysen wurden nicht analysiert. Insgesamt sollten 360 Patienten in die Studie aufgenommen werden; es wurden jedoch 328 Patienten (91 %) aufgenommen. Aufgrund von betrieblichen Schwierigkeiten wurde eine Beurteilung durchgeführt, um die beobachtete Variabilität des HbA1C zur Baseline zu bewerten. Für die Studie wurde eine Standardabweichung von 1,2 % für den HbA1C angenommen, als die Stichprobengröße bestimmt wurde. Es wurde festgestellt, dass die beobachtete Variabilität des HbA1C zur Baseline niedriger (d. h. 1,1 %) war. Angesichts der geringeren beobachteten Variabilität wurde die Studie bei 328 randomisierten Patienten und nicht bei den geplanten 360 randomisierten Patienten geschlossen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Bestimmung der Stichprobengröße** Es wurde berechnet, dass eine Stichprobengröße von 51 Patienten pro Behandlungsarm eine statistische Power von 80 % erreicht, um eine Reduktion des HbA1c von -0,6 % und eine Reduktion des Gewichts von -2 % nach 12 Wochen bei einem Signifikanzniveau von 10 % unter Verwendung eines Kontrastansatzes mittels Modell für maximale Effekte (Emax) (Regression) nachzuweisen, mit der zusätzlichen Anforderung, dass eine Dosis, die 95 % von Emax entspricht, statistisch von Placebo unterscheidbar ist. Diese Berechnungen gingen davon aus, dass die Standardabweichung (SD) für HbA1c 1,2 % betrug, gestützt durch frühere Erfahrung in mehreren Pfizer-Programmen und unter Annahme einer SD für Gewichtsabnahme von 4 % nach 12 Wochen, geschätzt aus dem Pfizer-Programm A535. Die Berechnungen nahmen auch eine Korrelation von 0,7 zwischen HbA1c und Gewichtsreduktion an. Zur Berücksichtigung einer erwarteten Ausstiegsrate der Patienten wurde die Stichprobengröße pro Behandlungsgruppe auf 60 erhöht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalyse** Eine Zwischenanalyse der Sicherheit wurde geplant, nachdem ungefähr ein Drittel (d. h. ungefähr 120 Patienten) die Dosierung von Tag 28 (d. h. B6) beendet hatte. Die Aufnahme in die Studie wurde fortgesetzt, während die Zwischenanalyse durchgeführt wurde. Diese Zwischenanalyse umfasste eine Überprüfung der Sicherheitsdaten einschließlich Vitalfunktionen, UE, SUE, 12-Kanal-EKG und klinischer Labortests. Diese Überprüfung war eine Entscheidungsfindung, und als solche konnte sie zu Änderungen des Prüfplans (z. B. Absetzen höherer Dosis bzw. Dosen) oder zur Beendigung der Studie führen. In die Sicherheits-Zwischenanalyse wurden keine Wirksamkeitsendpunkte aufgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der	

	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	**Methode der Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen** Den Patienten wurden bei B1 eindeutige 8-stellige Nummern zugewiesen, die während der gesamten Dauer der Teilnahme an der Studie beibehalten wurden. Die Patienten wurden bei B4 in die Studie randomisiert, vorausgesetzt, sie hatten alle Patientenauswahlkriterien erfüllt und es wurde festgestellt, dass sie während der zweiwöchigen Baselinephase ≥ 90 % compliant waren. Ein computergenerierter Randomisierungscode unter Verwendung der Methode der zufälligen permutierten Blöcke wurde verwendet, um die Patienten an Tag 1 (d. h. B4) 1 von 6 Behandlungsschemata zuzuordnen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Ein computergenerierter Randomisierungscode unter Verwendung der Methode der zufälligen permutierten Blöcke wurde verwendet, um die Patienten an Tag 1 (d. h. B4) 1 von 6 Behandlungsschemata zuzuordnen.
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	**Methode der Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen** Den Patienten wurden bei B1 eindeutige 8-stellige Nummern zugewiesen, die während der gesamten Dauer der Teilnahme an der Studie beibehalten wurden. Die Patienten wurden bei B4 in die Studie randomisiert, vorausgesetzt, sie hatten alle Patientenauswahlkriterien erfüllt und es wurde festgestellt, dass sie während der zweiwöchigen Baselinephase ≥ 90 % compliant waren. Ein computergenerierter Randomisierungscode unter Verwendung der Methode der zufälligen permutierten Blöcke wurde verwendet, um die Patienten an Tag 1 (d. h. B4) 1 von 6 Behandlungsschemata zuzuordnen.
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?	**Methode der Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen** Den Patienten wurden bei B1 eindeutige 8-stellige Nummern zugewiesen, die während der gesamten Dauer der Teilnahme an der Studie beibehalten wurden. Die Patienten wurden bei B4 in die Studie randomisiert, vorausgesetzt, sie hatten alle Patientenauswahlkriterien erfüllt und es wurde festgestellt, dass sie während der zweiwöchigen Baselinephase ≥ 90 % compliant waren. Ein computergenerierter Randomisierungscode unter Verwendung der Methode der zufälligen permutierten Blöcke wurde verwendet, um die Patienten an Tag 1 (d. h. B4) 1 von 6 Behandlungsschemata zuzuordnen.
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	a) Ja b) Ja c) Ja **Verblindung** Diese Studie war für Patienten und Prüfärzte verblindet. Bei Initiierung der Studie wurden die Prüfzentren über die Methode für einen Bruch der Verblindung instruiert. Die Methode war ein

	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	elektronischer Vorgang. Verblindungscodes durften nur in Notfallsituationen aus Gründen der Patientensicherheit gebrochen werden. Wann immer es möglich ist, sollte sich der Prüfarzt oder der Nebenprüfarzt vor einem Bruch der Verblindung mit einem Mitglied des Studienteams beraten. Wenn der Verblindungscode gebrochen wurde, musste der Grund vollständig dokumentiert und in das CRF eingegeben werden. Berichte wurden auf verblindete Weise vor der Datenbanksperre generiert, um die Genauigkeit der Programmspezifikationen zu bewerten. Diese Überprüfung hat zu keiner Änderung der vorgeplanten Analyse der Primärkriterien geführt. Personen, die an dieser verblindeten Überprüfung beteiligt waren, hatten vor der Freigabe der Datenbank keinen Zugriff auf Behandlungscodes.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**Herstellung und Ausgabe** Alle Prüfinterventionen werden den Patienten gemäß der Zuweisung durch das interaktive Spracherkennungssystem (d. h. IVRS) oder ein gleichwertiges System verabreicht. Ein qualifizierter Mitarbeiter am Prüfzentrum ist für die Ausgabe der Prüfintervention an die Patienten verantwortlich. Während der Behandlungsphase (d. h. B4 bis B8) wird jeder 28-tägige (plus eine zusätzlicher 4-tägiger) Vorrat an Tag 1, 28 und 56 (d. h. B4, B6 und B7) ausgegeben. Die Dosierungsanweisungen für die Patienten werden auf jedes Flaschenetikett gedruckt. Die Anzahl der ausgegebenen Flaschen und die Anzahl der Tabletten, die für die 6 Studienbehandlungen verabreicht wurden (PF-04971729, Sitagliptin und Placebo), sind für alle Behandlungsgruppen identisch. Die Anzahl der Flaschen/Blisterpackungen, die für das offene Metformin ausgegeben werden, hängt von der täglichen Dosis jedes Patienten ab.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Endpunkte** <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline (%) nach 12 Wochen. <u>Sekundäre Endpunkte</u> Wirksamkeit • Veränderung des HbA1c gegenüber der Baseline (%) nach 2, 4 und 8 Wochen. • Die folgenden Variablen in den Wochen 2, 4, 8 und 12: - Prozentuale Änderung des Körpergewichts gegenüber der Baseline; - Änderung des SBD (mmHg) und des DBD (mmHg) gegenüber der Baseline; und - Änderung der FPG (mg/dl) gegenüber der Baseline. • HbA1c-Antwort, definiert durch den Anteil der Patienten, die nach Woche 12 < 7 % bzw. < 6,5 % erreichten. Sicherheit • Bewertung klinischer Labortests einschließlich Serum-

		/Plasmakonzentration von Elektrolyten, 12-Kanal-EKG, Vitalzeichen, UE (sowie SUE), einschließlich GU-Infektionen und hypoglykämische Episoden (HAE). Tertiäre Endpunkte • Prozentuale Änderung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride) gegenüber dem Ausgangswert, sowie des Nüchterninsulins und des C-Peptids im Laufe der Zeit. • Änderung der Marker des Knochenumsatzes (d. h. iPTH, CTX-1, NTX, TRAP-5b, OC, BSAP und P1NP) gegenüber der Baseline im Laufe der Zeit, stratifiziert basierend auf dem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel von < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml. • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die an Tag 84 einen zusammengesetzten Endpunkt von HbA1c < 7 %, kein HAE und keine Gewichtszunahme erreichten. • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die an Tag 84 einen zusammengesetzten Endpunkt von HbA1c < 7 %, Blutdruck unter 130/80 mmHg und keine Gewichtszunahme erreichten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es gab keine Untersuchung von a priori identifizierten Untergruppen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	Placebo: a) 54 b) 54 c) 51 Sitagliptin 100 mg QD: a) 55 b) 55 c) 53 PF-04971729 1 mg QD: a) 54 b) 54 c) 54 PF-04971729 5 mg QD:

		a) 55 b) 55 c) 53 PF-04971729 10 mg QD: a) 55 b) 55 c) 51 PF-04971729 25 mg QD: a) 55 b) 55 c) 50
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: 10 • Unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit der Prüfintervention:1 • Unzureichendes klinisches Ansprechen: 3 • Lost-to-Follow-up: 2 • Nicht mehr bereit, an der Studie teilzunehmen: 3 • Sonstiges: 1 • Prüfplanverletzung: 0 • Unerwünschtes Ereignis ohne Zusammenhang mit der Prüfintervention: 0 Sitagliptin 100 mg QD: 3 • Unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit der Prüfintervention: 0 • Unzureichendes klinisches Ansprechen: 0 • Lost-to-Follow-up: 0 • Nicht mehr bereit, an der Studie teilzunehmen: 1 • Sonstiges: 0 • Prüfplanverletzung: 1 • Unerwünschtes Ereignis ohne Zusammenhang mit der Prüfintervention: 1 PF-04971729 1 mg QD: 4 • Unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit der Prüfintervention: 0 • Unzureichendes klinisches Ansprechen: 0 • Lost-to-Follow-up: 1 • Nicht mehr bereit, an der Studie teilzunehmen: 0 • Sonstiges: 2

		• Prüfplanverletzung: 0 • Unerwünschtes Ereignis ohne Zusammenhang mit der Prüfintervention: 1 PF-04971729 5 mg QD: 6 • Unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit der Prüfintervention: 1 • Unzureichendes klinisches Ansprechen: 0 • Lost-to-Follow-up: 0 • Nicht mehr bereit, an der Studie teilzunehmen: 1 • Sonstiges: 1 • Prüfplanverletzung: 1 • Unerwünschtes Ereignis ohne Zusammenhang mit der Prüfintervention: 2 PF-04971729 10 mg QD: 11 • Unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit der Prüfintervention: 1 • Unzureichendes klinisches Ansprechen: 0 • Lost-to-Follow-up: 1 • Nicht mehr bereit, an der Studie teilzunehmen: 5 • Sonstiges: 2 • Prüfplanverletzung: 1 • Unerwünschtes Ereignis ohne Zusammenhang mit der Prüfintervention: 1 PF-04971729 25 mg QD: 8 • Unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit der Prüfintervention: 0 • Unzureichendes klinisches Ansprechen: 0 • Lost-to-Follow-up: 2 • Nicht mehr bereit, an der Studie teilzunehmen: 4 • Sonstiges: 0 • Prüfplanverletzung: 1 • Unerwünschtes Ereignis ohne Zusammenhang mit der Prüfintervention: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	**Datum des Studienbeginns und des Studienabschlusses:** 2. März 2010 bis 20. Januar 2011

	Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

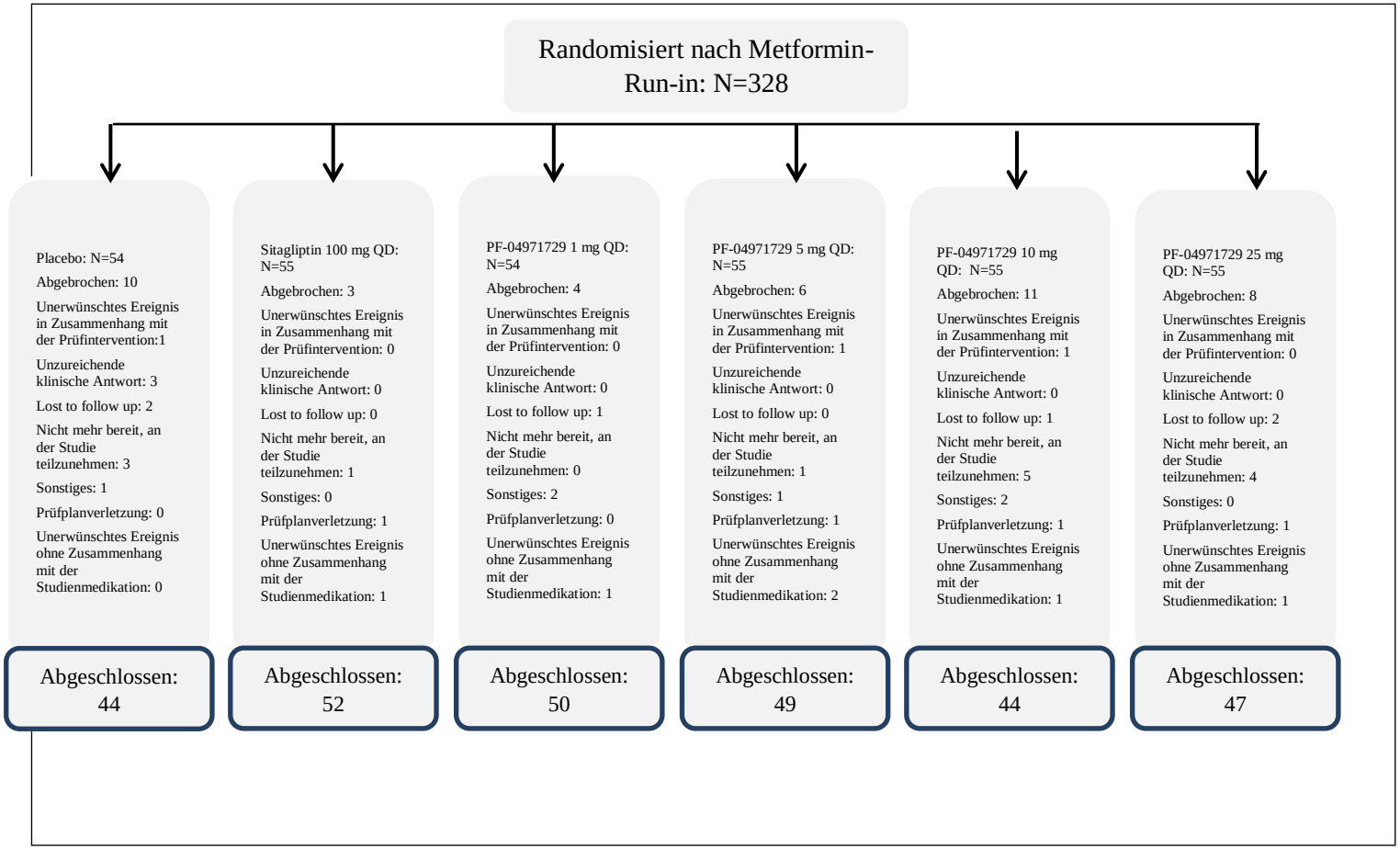
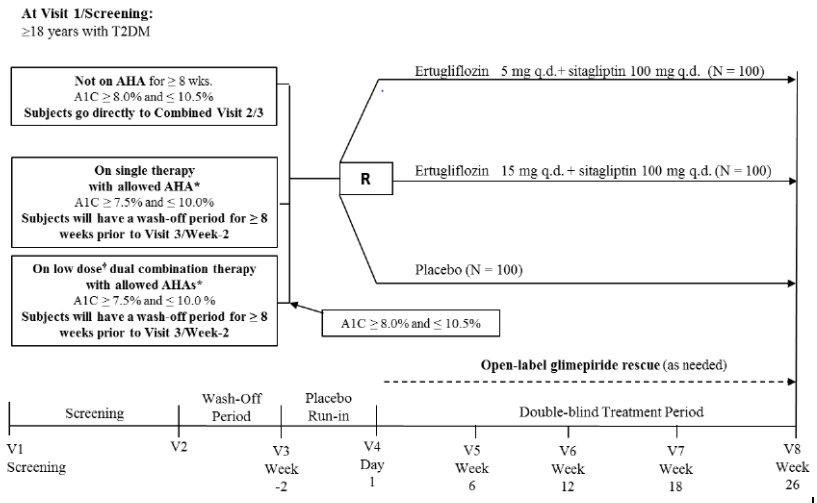


Abbildung 4-62: Flow-Chart zur Studie MK-8835 P016

Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8835 P017

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primär** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle mit Diät und Bewegung nach 26 Wochen: 1. Zielsetzung: Beurteilung der A1C-senkenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere A1C-Senkung als Placebo. 2. Zielsetzung: Beurteilung der A1C-senkenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere A1C-Senkung als Placebo. 3. Zielsetzung: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ertugliflozin plus Sitagliptin 100 mg QD **Sekundär** 1. Zielsetzung: Beurteilung der Nüchternplasmaglukose (Fasting plasma glucose, FPG)-senkenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere FPG-Senkung als Placebo. 2. Zielsetzung: Beurteilung der FPG-senkenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere FPG-Senkung als Placebo. 3. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit von Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD auf die Glukose 2 Stunden nach einer Mahlzeit (Post-meal glucose, PMG) im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere 2-Stunden-PMG-Senkung als Placebo. 4. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit von Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD auf die 2-Stunden-PMG (nach einer Standardmahlzeit) im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere 2-Stunden-PMG-Senkung als Placebo. 5. Zielsetzung: Beurteilung des Anteils der Patienten bei A1C-Zielkontrolle (A1C < 7 % [< 53 mmol/mol]) und mit A1C < 6,5 % (48 mmol/mol) mit Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD führt zu

		einem größeren Anteil an Patienten am A1C-Ziel (A1C < 7 % [< 53 mmol/mol]) als Placebo. 6. Zielsetzung: Beurteilung des Anteils der Patienten bei A1C-Zielkontrolle (A1C < 7 % [< 53 mmol/mol]) und mit A1C < 6,5 % (48 mmol/mol) mit Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD führt zu einem größeren Anteil an Patienten am A1C-Ziel (A1C < 7 % [< 53 mmol/mol]) als Placebo. 7. Zielsetzung: Beurteilung der körpergewichtsreduzierenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere Körpergewichtsreduktion als Placebo. 8. Zielsetzung: Beurteilung der körpergewichtsreduzierenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere Körpergewichtsreduktion als Placebo. 9. Zielsetzung: Beurteilung der systolischen blutdrucksenkenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere Senkung des systolischen Blutdrucks als Placebo. 10. Zielsetzung: Beurteilung der systolischen blutdrucksenkenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere Senkung des systolischen Blutdrucks als Placebo. 11. Zielsetzung: Beurteilung der diastolischen blutrucksenkenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 15 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere Senkung des diastolischen Blutdrucks als Placebo. 12. Zielsetzung: Beurteilung der diastolischen blutrucksenkenden Wirksamkeit von Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo. Hypothese: Ertugliflozin 5 mg QD plus Sitagliptin 100 mg QD bietet eine höhere Senkung des diastolischen Blutdrucks als Placebo. 13. Zielsetzung: Beurteilung des Anteils der Patienten, die eine glykämische Rettungstherapie benötigen, und die Zeit bis zum Beginn der glykämischen Rettungstherapie mit Ertugliflozin plus Sitagliptin (für jede Dosis von Ertugliflozin) im Vergleich zu Placebo. 14. Zielsetzung: Beurteilung der Wirksamkeit von Ertugliflozin plus Sitagliptin 100 mg QD im Vergleich zu Placebo für die Präprandial- und Postprandial-Indizes der β-Zell-Funktion (HOMA-% β und insulinogener

		Index mit C-Peptid) (jede Dosis von Ertugliflozin wird separat beurteilt).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Studiendesign und Plan** Dies war eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Parallelgruppenstudie der initialen Kombination von Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) und Sitagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Diät und Bewegungstherapie. Abbildung 4-63: Studiendesign zeigt eine Übersicht über das Studiendesign. Figure 9-1 Overview of Trial Design  Abbildung 4-63: Studiendesign der Studie MK-8835 P017
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Um an dieser Studie teilnehmen zu können, muss der Patient folgende Voraussetzungen erfüllen: <u>Bei Visite 1/Screening</u> 1. Vorliegen von Typ-2-Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den ADA-Leitlinien und am Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 Jahre alt. 2. Erfüllt eines der folgenden Kriterien: • Kein AHA für ≥ 8 Wochen mit einem A1C ≥ 8,0 % und ≤ 10,5 % (≥ 64 mmol/mol und ≤ 91 mmol/mol) bei Visite 1/Screening

		ODER • Einnahme eines einzigen erlaubten AHA mit einem A1C ≥ 7,5 % und ≤ 10,0 % (≥ 58 mmol/mol und ≤ 86 mmol/mol) bei Visite 1/Screening ODER • Einnahme einer niedrig dosierten dualen Kombinationstherapie mit erlaubten AHA mit einem A1C ≥ 7,5 % und ≤ 10,0 % (≥ 58 mmol/mol und ≤ 86 mmol/mol) bei Visite 1/Screening HINWEIS: Erlaubte AHA vor dem Screening sind: Metformin, α-Glukosidaseinhibitoren, Sulfonylharnstoffe und Glinide. HINWEIS: „Niedrige Dosis“ definiert als ≤ 50 % der maximalen zugelassenen Dosis eines AHA. 3. Vorliegen eines Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18,0 kg/m^2. 4. Vorliegen einer persönlich unterzeichneten und datierten Einwilligungserklärung, aus der hervorgeht, dass der Patient über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde. Der Patient kann auch zustimmen, an künftigen biomedizinischen Forschungen teilzunehmen. Der Patient kann jedoch auch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an der zukünftigen biomedizinischen Forschung teilzunehmen. 5. Bereitschaft und Fähigkeit, die geplanten Studienvisiten, den Behandlungsplan, die Laboruntersuchungen und andere Studienverfahren einzuhalten. 6. Erfüllt eines der folgenden Kriterien: a. Der Patient ist männlich b. Die Patientin ist eine nicht gebärfähige Frau, definiert als jemand, der: (1) postmenopausal ist (definiert als mindestens 12 Monate ohne Menstruation bei Frauen ≥ 45 Jahre) oder (2) der eine Hysterektomie und/oder bilaterale Oophorektomie hatte oder eine bilaterale Tubenligatur oder -okklusion mindestens 6 Wochen vor Visite 1/Screening hatte c. Die Patientin ist eine gebärfähige Frau und: (1) stimmt zu, abstinent von heterosexueller Aktivität zu bleiben† oder (2) stimmt zu, eine geeignete Verhütung zu verwenden (oder durch seinen Partner verwenden zu lassen), um eine Schwangerschaft innerhalb der voraussichtlichen Dauer der Studie und für 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu verhindern. Zwei Methoden der Empfängnisverhütung sollten angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu verhindern. Akzeptable Kombinationen von Methoden umfassten: • Verwendung einer der folgenden Doppelbarrierenmethoden: Diaphragma mit Spermizid und Kondom; Zervixkappe und ein Kondom; oder ein empfängnisverhütender Schwamm und ein Kondom. • Verwendung einer hormonellen Empfängnisverhütung (jedes zugelassene und vermarktete Verhütungsmittel, das ein Östrogen und/oder ein Gestagen enthält [einschließlich oraler, subkutaner, intrauteriner und intramuskulärer Mittel

		und kutanes Pflaster]) mit 1 der folgenden: Diaphragma mit Spermizid; Zervixkappe; empfängnisverhütender Schwamm; Kondom; Vasektomie; oder Intrauterinpessar (IUP). • Verwendung eines IUP mit einem der folgenden: Kondom; Membran mit Spermizid; empfängnisverhütender Schwamm; Vasektomie; oder hormonelle Kontrazeption (siehe oben). • Vasektomie mit einem der folgenden: Diaphragma mit Spermizid; Zervixkappe; empfängnisverhütender Schwamm; Kondom; IUP; oder hormonelle Empfängnisverhütung (siehe oben). <u>Bei Visite 3/Woche -2</u> 7. A1C ≥ 8,0 % und ≤ 10,5 % (≥64 mmol/mol und ≤ 91 mmol/mol). Hinweis: Für Patienten, die bei Visite 1/Screening seit mindestens 8 Wochen kein AHA nehmen und direkt zu einer kombinierten Visite 2/3 in Woche –2 gehen, wird die A1C-Bestimmung bei Visite 1/Screening verwendet, um dieses Einschlusskriterium zu beurteilen, wenn der A1C bei Visite 1/Screening innerhalb von 2 Wochen vor der kombinierten Visite 2/3 erfasst wurde. <u>Bei Visite 4/Tag 1</u> 8. ≥ 80 % Einhaltung der Placebo-Run-in-Medikation (gemäß Tablettenzählung am Prüfzentrum). **Ausschlusskriterien für Patienten** Der Patient muss von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden, wenn er Folgendes aufweist: <u>Bei Visite 1/Screening</u> Diagnose von Diabetes und Kriterien für die vorherige Therapie 1. Eine Krankengeschichte mit Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose oder Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, mit einem C-Peptid < 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l). Hinweis: Nur bei Patienten, die der Prüfarzt als möglicherweise an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt bestimmt, sollte das C-Peptid bei Visite 1/Screening gemessen werden. 2. Eine Krankengeschichte mit anderen spezifischen Typen von Diabetes (z. B. genetische Syndrome, sekundärer Pankreasdiabetes, Diabetes aufgrund von Endokrinopathien, durch Arzneimittel oder Chemikalien induziert und nach einer Organtransplantation). 3. Bekannte Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber einem beliebigen SGLT2-Inhibitor oder Sitagliptin. 4. Wurde innerhalb von 12 Wochen nach Visite 1/Screening oder während der Phase vor der Randomisierung mit einem der folgenden Wirkstoffe behandelt: • Insulin jeglicher Art (außer bei kurzfristiger Anwendung [d. h. ≤ 7 Tage] während einer Begleiterkrankung oder einer anderen

		Belastung) • Andere injizierbare AHA (z.B. Pramlintid, Exenatid, Liraglutid) • Pioglitazon oder Rosiglitazon • Andere SGLT2-Inhibitoren • Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitor) • Bromocriptin (Cycloset™) • Colesevelam (Welchol™) • Jedes andere AHA mit Ausnahme der laut Prüfplan zugelassenen Wirkstoffe 5. Erfüllt die folgenden Kriterien: • Der Patient nimmt an einem Gewichtsabnahme-Programm teil und ist nicht gewichtsstabil. • Der Patient nimmt Medikation zur Gewichtsabnahme ein (z. B. Orlistat, Phentermin/Topiramat, Lorcaserin) und ist nicht gewichtsstabil. • Der Patient nimmt andere Medikationen ein, die mit Gewichtsänderungen assoziiert sind (z. B. Antipsychotika) und ist nicht gewichtsstabil. • Der Patient hat sich > 12 Monate vor Visite 1/Screening einem chirurgischen Eingriff zur Bekämpfung von Fettleibigkeit unterzogen und ist nicht gewichtsstabil. • Der Patient hat sich in den letzten zwölf Monaten vor Visite 1/Screening einem chirurgischen Eingriff zur Bekämpfung von Fettleibigkeit unterzogen. Hinweis: Gewichtsstabil ist definiert als < 5 % Änderung des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten <u>Begleitkrankheit von Organen und Systemen</u> 6. Eine Krankengeschichte mit Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, arterieller Revaskularisation, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke oder Herzinsuffizienz der New York Heart Association-Funktionsklasse III–IV innerhalb von 3 Monaten nach Visite 1/Screening. 7. Aktive, obstruktive Uropathie oder Dauerkatheter. 8. Eine Krankengeschichte mit invasivem Malignom ≤ 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung mit Ausnahme eines angemessen behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines Zervixkarzinoms in situ: Hinweis (1): Ein Patient mit einer Krankengeschichte mit Tumoren ≤ 5 Jahre vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung dürfen keinen Nachweis einer residuellen oder rezidivierenden Erkrankung haben. Hinweis (2): Ein Patient mit einer Krankengeschichte mit Melanom, Leukämie, Lymphom oder Nierenkarzinom wird ausgeschlossen. 9. Vorliegen des humanen Immundefizienzvirus gemäß Beurteilung der Krankengeschichte. 10. Weist • eine Blutdyskrasie oder eine Störung, die Hämolyse oder instabile rote Blutkörperchen verursacht, oder • eine klinisch bedeutsame hämatologische Störung (wie aplastische Anämie, myeloproliferative oder myelodysplastische Syndrome,

Thrombozytopenie) auf.

11. Hat eine Krankengeschichte mit aktiver Lebererkrankung (außer einer nichtalkoholischen Steatose der Leber), einschließlich chronisch aktiver Hepatitis B oder C (beurteilt mittels Krankengeschichte), primärer biliärer Zirrhose oder symptomatischer Gallenblasenerkrankung.
12. Weist eine klinisch signifikante Malabsorptions-Erkrankung auf.
13. Wird derzeit wegen Hyperthyreose behandelt.
14. Erhält eine Schilddrüsenersatztherapie und nimmt mindestens 6 Wochen vor Visite 1/Screening keine stabile Dosis ein.

Hinweis: Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, können erneut gescreent werden, wenn sie seit mindestens 6 Wochen eine stabile Dosis einer Schilddrüsenersatztherapie erhalten haben.

Ausschlusskriterien basierend auf Laborauffälligkeiten

15. Der Patient hat einen ausschließenden Laborwert gemäß Tabelle 4-279.

Tabelle 4-279 (Anhang): Ausschließende Laborwerte

Parameter[1]	Population (if applicable)	Trial Limit for Exclusion
eGFR[2]		<60 mL/min/1.73 m^2
Alanine aminotransferase (ALT)		>2 times Upper Limit of Normal (ULN)
Aspartate aminotransferase (AST)		>2 times ULN
Thyroid-stimulating hormone (TSH)[3]		Outside central laboratory normal range
Hemoglobin	Male Female	<12 g/dL (120 g/L) <11 g/dL (110 g/L)
Triglycerides (TG)[4]		>600 mg/dL (6.78 mmol/L)

[1] Subjects with an exclusionary laboratory value may have had one repeat determination performed if the investigator considered the Visit 1/Screening result to be inconsistent with prior determinations. Only the laboratory test not meeting entry criterion should have been repeated (not the entire panel). The last laboratory draw/result should have been used to assess the exclusion criterion.

[2] Calculated by the central laboratory using the 4-variable Modification of Diet and Renal Disease (MDRD) equation.

[3] Subjects excluded due to the TSH criterion may have been re-screened after being on a stable thyroid replacement therapy for at least 6 weeks.

[4] Subjects with elevated TG levels may have had lipid-lowering medication initiated or adjusted and continued in the trial if a repeat measurement (**at Visit 3/Week -2**) no longer meets the exclusion criterion. Subjects who have lipid-lowering medication adjusted or initiated could not have a combined Visit 2/3. Subjects on lipid-lowering medication must be on a stable regimen for at least 4 weeks prior to **Visit 4/Day 1**.

Andere Kriterien:

16. Wurde zuvor in einer Studie mit Ertugliflozin randomisiert.
17. Hat innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1/Screening oder während der Phase vor der Randomisierung an anderen Studien mit Prüfmedikament(en) (Phase I bis IV) teilgenommen.
18. Hat sich innerhalb von 6 Wochen vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung einem chirurgischen Eingriff unterzogen oder hat während der Studie eine größere Operation geplant.

Hinweis: Ein Patient, der sich innerhalb der 6 Wochen vor Visite 1/Screening einer kleineren Operation unterzogen hat und vollständig erholt ist, oder ein Patient, der eine kleinere Operation geplant hat, kann teilnehmen. Kleinere Operation ist definiert als ein chirurgischer Eingriff in Lokalanästhesie.

19. Hat einen positiven Schwangerschaftstest.
20. Ist schwanger oder stillt oder plant während der Studie schwanger zu

		werden, einschließlich 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. 21. Plant als Vorbereitung zur Eizellenspende eine Hormontherapie während der Studie, einschließlich 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. 22. Weist eine andere akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankung oder Laborauffälligkeit auf, die das Risiko im Zusammenhang mit einer Studienteilnahme oder der Verabreichung der Studienmedikation erhöhen oder die Interpretation von Studienergebnissen beeinträchtigen kann und nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für die Aufnahme in diese Studie ungeeignet machen würde. 23. Konsumiert routinemäßig > 2 alkoholische Getränke pro Tag oder > 14 alkoholische Getränke pro Woche oder betreibt Komatrinken. Hinweis (1): Ein alkoholisches Getränk ist definiert als 150 ml Wein, 350 ml Bier oder 50 ml 80%iger Schnaps. Hinweis (2): Komatrinken ist definiert als ein Muster von 5 oder mehr alkoholischen Drinks (männlich) oder 4 oder mehr alkoholischen Drinks (weiblich) in etwa 2 Stunden. 24. Hat innerhalb von 6 Wochen nach Visite 1/Screening Blut oder Blutprodukte gespendet oder plant während der Studie Blut oder Blutprodukte zu spenden. 25. Weist einen Mittelwert von dreifach gemessenem systolischem Blutdruck im Sitzen von > 160 mmHg und/oder diastolischem Blutdruck von > 90 mmHg (nach mindestens 5-minütiger Ruhe im Sitzen) auf, und der Blutdruck wird nach Einleitung oder Anpassung der Antihypertensiva bis Visite 4/Tag 1 wahrscheinlich nicht unter diesen Grenzen liegen. Hinweis: Die Prüfärzte sind aufgefordert, die Blutdruckkontrolle gemäß den aktuellen Leitlinien zu maximieren. Der Patient kann die Blutdruckmedikation initiieren oder anpassen lassen und aufgenommen werden, wenn wiederholte Blutdruckmessungen bei Visite 4/Tag 1 nicht mehr die Ausschlusskriterien erfüllen. Patienten, bei denen die Blutdruckmedikation eingeleitet oder angepasst wird, können keine kombinierte Visite 2/3 haben. Patienten, die Blutdruckmedikation einnehmen, müssen mindestens 4 Wochen vor Visite 4/Tag 1 mit einem stabilen Regime behandelt werden. 26. Selbst oder ein Mitglied der engeren Familie (z. B. Ehepartner, Elternteil/Erziehungsberechtigter, Geschwister oder Kind) als Personal am Prüfzentrum oder Personal des Sponsors direkt in diese Studie involviert. <u>Bei Visite 3/Woche –2</u> 27. Weist einen klinisch signifikanten Befund im Elektrokardiogramm (EKG) auf, der eine weitere diagnostische Beurteilung oder Intervention erfordert (z. B. neue, klinisch signifikante Arrhythmie oder eine Leitungsstörung). 28. Erhält oder benötigt wahrscheinlich für ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage eine Behandlung oder wiederholte Zyklen pharmakologischer Dosen von Kortikosteroiden.

		Hinweis: Inhalative, nasale und topische Kortikosteroide und physiologische Ersatzdosen von Nebennierensteroiden sind erlaubt. 29. Hat einen FPG-Wert konstant (d. h. die Messung wurde innerhalb von 7 Tagen wiederholt und bestätigt) > 270 mg/dl (15,0 mmol/l). 30. Nüchtern-Triglyceridspiegel (TG) > 600 mg/l (6,8 mmol/l) Hinweis: Dieses Kriterium gilt für Patienten, die bei Besuch 1/Screening das Ausschlusskriterium für TG-Spiegel erfüllen und bei Visite 3/Woche 2 eine Beurteilung der TG-Spiegel erfordern, um die Eignung nach Einleitung oder Anpassung lipidsenkender Medikation zu beurteilen. <u>Bei Visite 4/Randomisierung/Tag 1</u> 31. Hat einen FFSG-Wert am Prüfzentrum von < 130 mg / dl (7,2 mmol/l) oder > 270 mg/dl (15,0 mmol/l). Hinweis: Wenn der Patient dieses Ausschlusskriterium erfüllt UND der Prüfarzt glaubt, dass der Wert nicht mit den aktuellen SMBG-Werten des Patienten und dem FPG-Wert bei Visite 3/Woche -2 übereinstimmt, sollte der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Diese Visite sollte in eine ungeplante Visite umgewandelt werden, und der Patient sollte innerhalb von 7 Tagen für Visite 4/Tag 1 neu einbestellt werden. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-in-Medikation sollte bei Bedarf ausgegeben werden. Wenn der Patient dieses FFSG-Ausschlusskriterium bei der neu geplanten Visite 4/Tag 1 erfüllt, MUSS er ausgeschlossen werden. 32. Hat einen positiven Schwangerschaftstest. 33. Erhält lipidsenkende Medikation, Blutdruckmedikation oder Schilddrüsenersatztherapie und hat in den 4 Wochen (lipidsenkende Medikation und Blutdruckmedikation) oder 6 Wochen (Schilddrüsenersatztherapie) vor Visite 4/Tag 1 kein stabiles Regime erhalten. Hinweis: Die aktuelle Visite kann in einer ungeplanten Visite umgewandelt werden, und der Patient sollte für Visite 4/Tag 1 neu einbestellt werden. Zusätzliche einfach verblindete Placebo-Run-in-Medikation sollte bei Bedarf ausgegeben werden. 34. Weist einen Mittelwert von dreifach gemessenem systolischem Blutdruck im Sitzen von > 160 mmHg und/oder diastolischem Blutdruck von > 90 mmHg (nach mindestens 5-minütiger Ruhe im Sitzen) auf. 35. Hat neue medizinische Beschwerden entwickelt, eine Statusänderung eines bestehenden medizinischen Zustands erlitten, eine Laborwert- oder EKG-Anomalie entwickelt oder benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Phase vor der Randomisierung, die irgendwelche der zuvor beschriebenen Ausschlusskriterien für die Studie erfüllt oder die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Aufnahme in die Studie einem Risiko aussetzt. 36.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 10 Ländern an 96 Studienzentren durchgeführt: 47 in den Vereinigten Staaten, 8 in der Tschechischen Republik, 5 in Ungarn, 2 in Israel, 11 im Vereinigten Königreich, 2 in der Ukraine, 3 in Bulgarien, 8 in Serbien, 5 in Kroatien und 5 in Estland.

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Verabreichte Behandlungen** Die in dieser Studie verwendeten Behandlungen sind nachstehend in Tabelle 4-280 aufgeführt. Während der Placebo-Run-in-Phase und der doppelblinden Behandlungsphase nahm jeder Patient einmal am Tag 3 orale Tabletten mit Studienmedikation ein, einschließlich Ertugliflozin 5 mg oder einer passenden Placebo-Tablette, 10 mg Ertagugiflozin oder einer passenden Placebotablette und 100 mg Sitagliptin oder einer passenden Placebo-Tablette. Patienten, die zuvor festgelegte glykämische Kriterien erfüllten und die eine Notfallmedikation erhalten hatten, erhielten auch orales offenes Glimepirid in Dosen, die vom Prüfarzt gemäß der lokal zugelassenen Fachinformation als geeignet erachtet wurden. Tabelle 4-280 (Anhang): Prüfinterventionen Die ersten Dosen von einfach verblindetem passendem Placebo für Ertugliflozin und passendem Placebo für Sitagliptin mussten am Prüfzentrum als beaufsichtigte Dosen bei Visite 3/Woche –2 oder bei einer kombinierten Visite 2/3 verabreicht werden. Die ersten Dosen von doppelblindem Ertugliflozin oder passendem Placebo und Sitagliptin oder passendem Placebo mussten am Prüfzentrum als beaufsichtigte Dosen bei Visite 4/Tag 1 verabreicht werden. Die nachfolgende Dosierung wurde einmal täglich vom Patienten ungefähr zur gleichen Zeit jeden Tag am Morgen ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt der Mahlzeitenverabreichung durchgeführt (außer wo nachstehend für den Mischmahlzeit-Toleranztest [MMTT] angegeben). Dosierungszeit

Treatment Group	Drug/Dose	Use	Regimen/Treatment Period	Route of Administration
placebo run-in (all groups)	matching placebo for ertugliflozin 5 mg tablet	Placebo (trial drug)	q.d. in the morning for 2 weeks	oral
	matching placebo for ertugliflozin 10 mg tablet			
	matching placebo for sitagliptin 100 mg tablet			
ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	ertugliflozin 5 mg tablet	experimental (trial drug)	q.d. in the morning for 26 weeks	oral
	matching placebo for ertugliflozin 10 mg tablet	placebo (trial drug)		
	sitagliptin 100 mg tablet	experimental (trial drug)		
ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg	ertugliflozin 5 mg tablet	experimental (trial drug)	q.d. in the morning for 26 weeks	oral
	ertugliflozin 10 mg tablet			
	sitagliptin 100 mg tablet			
Placebo	matching placebo for ertugliflozin 5 mg tablet	Placebo (trial drug)	q.d. in the morning for 26 weeks	oral
	matching placebo for ertugliflozin 10 mg tablet			
	matching placebo for sitagliptin 100 mg tablet			
Rescue medication	open-label glimepiride; dose determined per the investigator's discretion and according to the local approved label.	rescue medication	Initiated after subject meets rescue criteria; q.d. as required	oral
q.d.=once daily				

<table>
<tr><td></td><td></td><td>An Tagen ohne Klinikbesuch mussten die Patienten die Studienmedikation ungefähr zur gleichen Tageszeit am Morgen einnehmen. Die offene Glimepirid-Rettungstherapie (falls notwendig) war gemäß der Verschreibung durch den Prüfarzt einzunehmen. An den Tagen mit Klinikbesuch mussten die Patienten ihre Studienmedikation sowie die Glimepirid-Rettungstherapie (falls zutreffend) nach Abschluss aller Studienverfahren einnehmen.
Für den MMTT bei Visite 4/Tag 1 musste die Dosis der Studienmedikation nach Abschluss des MMTT-Verfahrens eingenommen werden. Bei Visite 8/Woche 26 (oder Ersatz-/Abbruchbesuch) musste die Studienmedikation als Teil des MMTT am Tag des Besuchs eingenommen werden. Patienten, die Notfallmedikation erhalten hatten, mussten einen MMTT beim Notfallmedikationbesuch und nicht bei Visite 8/Woche 26 absolvieren. Die Studienmedikation musste als Teil des MMTT am Tag des Besuchs eingenommen werden.
Patienten, die Notfallmedikation erhalten hatten, mussten ihre letzte Dosis der Studienmedikation am Morgen des Tages vor Visite 8/Woche 26 einnehmen.
Wenn ein Patient während der Studie eine Dosis der Studienmedikation verpasst hatte, wurde er angewiesen, diese einzunehmen, sobald er sich daran erinnerte, es sei denn, es war Zeit für die nächste Dosis. Die Patienten wurden angewiesen, die verpasste Dosis nicht „aufzuholen“, indem sie zwei Dosen gleichzeitig nehmen.</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>
<table>
<tr><td>Endpoints and definitions</td><td>Primary efficacy endpoint</td><td>A1C</td><td>Change from baseline in A1C at Week 26</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Secondary efficacy endpoints with hypotheses</td><td>FPG</td><td>Change from baseline in FPG at Week 26</td></tr>
<tr><td>2-hour PMG</td><td>Change from baseline in 2-hour PMG at Week 26</td></tr>
<tr><td>Target A1C control</td><td>Proportion of subjects at target A1C control <7.0% (53 mmol/mol) at Week 26</td></tr>
<tr><td>Body weight</td><td>Change from baseline in body weight at Week 26</td></tr>
<tr><td>Sitting systolic blood pressure</td><td>Change from baseline in sitting systolic blood pressure at Week 26</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Safety endpoints</td><td>Tier 1 Events</td><td>Number (%) of subjects with at least one:
Adverse event (AE) of symptomatic hypoglycemia
AE associated with:
Urinary tract infections
Male and female genital mycotic infections
Hypovolemia</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Tier 2 and Tier 3</td><td>Number (%) of subjects with at least one:
AE (for AE summary measures, AEs by system organ class, specific AEs, and non-Tier 1 hypoglycemia endpoints)
Value meeting pre-defined limits of change (PDLC) for various pre-specified laboratory and electrocardiogram (ECG) parameters
Change (or percent change) from baseline at Week 26 in laboratory, vital signs, and ECG parameters, and the proportion of subjects meeting pre specified criteria for orthostatic blood pressure</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>6b</td><td>Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung</td><td>
Änderungen der geplanten Analysen
Änderungen der geplanten Analysen werden nachfolgend beschrieben. Diese Änderungen wurden vor dem Sperren der Datenbank und der Entblindung festgelegt.
<u>Die folgenden Analysen wurden nicht durchgeführt:</u>

Um die Anzahl der Analysen zu begrenzen, wurden Sekundäranalysen unter Verwendung der Population gemäß Prüfplan und der ANCOVA mit LOCF-Analysen für sekundäre Endpunkte, die in Abschnitt 8.2.3.1 des Prüfplans beschrieben sind, nicht durchgeführt.
SUE wurden nicht mit dem „ohne Notfallmedikation“-Ansatz zusammengefasst, da es sich um seltene Ereignisse handelte und der Ansatz „inklusive Notfallmedikation“ umfassender war.
Die Vitalzeichen (einschließlich posturaler Blutdruck) und die EKG-Sicherheitsendpunkte wurden nicht mit dem „ohne Notfallmedikation“-Ansatz zusammengefasst, da bei diesen Messungen nicht erwartet wurde, dass sie durch die Verwendung von glykämischer Notfallmedikation beeinflusst werden.

<u>Die folgenden Analysen wurden vor der Entblindung hinzugefügt:</u>

Alle primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden mit Daten nach Initiierung der glykämischen Notfallmedikation wiederholt, die in die Analysen eingeschlossen waren, gemäß der US-amerikanischen FDA als „einschließlich Notfallmedikation-Ansatz“ bezeichnet.
Zusätzliche Analysen zur Untersuchung der Auswirkungen fehlender Daten auf die Schlussfolgerungen der Primäranalyse, wie in

</td></tr>
</table>

		Abschnitt 9.8.2.4.1 beschrieben; speziell wurden Tipping-Point- und Jump-to-Reference-Analysen hinzugefügt. • Analysen wurden für dokumentierte Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch) hinzugefügt, wie unter Analyse von Hypoglykämie in Abschnitt 9.8.2.4.2 beschrieben. Zusätzliche Änderungen: • Die Einheiten für Magnesium in PDLC-Analysen wurden in Anhang 12.6 des Prüfplans [16.1.1] als mg/dl angegeben. Magnesium wurde jedoch in mEq/l erfasst, und daher werden PDLC-Analysen von Magnesium in mEq/l angegeben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Berechnungen der Stichprobengröße und der statistischen Power** Etwa 300 Patienten waren in einem Verhältnis von 1: 1: 1 in die 3 Behandlungsarme zu randomisieren. Die Stichprobengröße wurde gewählt, um angemessene Expositionsdaten zur Beurteilung der Sicherheit für 26 Wochen zu liefern. Eine Stichprobengröße von 100 Patienten pro Arm entsprach einer effektiven Stichprobengröße von 87 Patienten pro Arm in Woche 26 bei der statistischen Aussagekraft für den primären Hypothesentest unter Verwendung des cLDA-Modells. Diese Stichprobengröße lieferte eine Aussagekraft von > 99 %, um einen wahren Unterschied von 1,0 % für die mittlere Änderung des A1C-Wertes gegenüber Baseline zwischen einer gegebenen Dosis von Ertugliflozin plus Sitagliptin und Placebo nachzuweisen (2-seitiger Test, $\alpha = 0,05$). Als Halbbreite des 95 %-KI wurden 0,39 % erwartet. Die Aussagekraft für den Erfolg des primären Hypothesentests für beide Dosishöhen betrug etwa 98 %. Weitere Einzelheiten, die der Berechnung der statistischen Power zugrunde liegen, sind in Abschnitt 8.2.6 des Prüfplans enthalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	**Randomisierung oder Behandlungszuordnung** Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem IVRS/IWRS. Die Patienten wurden zufällig einer von drei Behandlungsgruppen in einem Verhältnis von 1 : 1 : 1 zugeteilt, mit einmal täglicher Verabreichung von: • Ertugliflozin 5 mg und Sitagliptin 100 mg (E5/S100), • Ertugliflozin 15 mg und Sitagliptin 100 mg (E15/S100), • Placebo.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach dem AHA-Auswasch-Status (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 Randomisierung erfolgte zentral mit einem interaktiven Sprachbeantwortungssystem/integrierten Web-Antwortsystem (IVRS/IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein IVRS/IWRS. Es gibt 3 Behandlungsarme. Die Patienten werden zufällig im Verhältnis 1 : 1 : 1 zu Ertugliflozin 5 mg QD und Sitagliptin 100 mg QD, Ertugliflozin 15 mg QD und Sitagliptin 100 mg QD oder Placebo zugeordnet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja In dieser Studie wurde ein Verfahren zur doppelten Verblindung angewendet. Ertugliflozin und Sitagliptin wurden in Bezug auf ihre passenden Placebos identisch verpackt, so dass die Verblindung beibehalten wurde. Der Studienteilnehmer, der Prüfarzt, das Personal des Sponsors und Personal des Vertreters des Sponsors, die in die Behandlung oder die klinische Beurteilung der Patienten involviert waren, kannten die Gruppenzuordnung nicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**Verblindung der Studie** In dieser Studie wurde ein Verfahren zur doppelten Verblindung angewendet. Ertugliflozin und Sitagliptin wurden in Bezug auf ihre passenden Placebos identisch verpackt, so dass die Verblindung beibehalten wurde. Der Studienteilnehmer, der Prüfarzt, das Personal des Sponsors und Personal des Vertreters des Sponsors, die in die Behandlung oder die klinische Beurteilung der Patienten involviert waren, kannten die Gruppenzuordnung nicht. Die Notfallentblindung der Behandlungsgruppenzuordnung eines Patienten musste telefonisch über das Notfallentblindungs-Callcenter erfolgen. Das IVRS-System konnte als ein zweiter Ansatz zum Entblinden der

		Behandlungsgruppe des Patienten verwendet werden. Wenn der erste und der zweite Ansatz dem Prüfzentrum nicht zur Verfügung stehen, war der IRT-Helpdesk ein dritter Ansatz zur Entblindung. Wenn die Behandlungsgruppenzuordnung eines Patienten entblindet wurde, mussten die Umstände im Zusammenhang mit der Entblindung (z. B. Datum und Grund) dokumentiert und der klinische Direktor der Studie benachrichtigt werden. Nur der Hauptprüfarzt oder ein Beauftragter und der Code des entsprechenden Patienten sollten entblindet worden sein. Das Studienpersonal am Prüfzentrum und Mitarbeiter von MSD/Covance, die in direktem Zusammenhang mit der Durchführung der Studie standen, mussten weiterhin verblindet bleiben. Ein externes DMC überwachte entblindete Zwischendaten aus dieser Studie und anderen Phase-III-Studien im Ertugliflozin-Entwicklungsprogramm. Das DMC wurde von einem nicht verblindeten Statistiker, von Programmierern und DMC Meeting-Supportmitarbeitern von MSD sowie von den Beauftragten von Pfizer (Covance bzw. Parexel) unterstützt. Personal von MSD und Pfizer und Personal von Covance und Parexel, das in direktem Zusammenhang mit der Durchführung dieser Studie und anderen Studien im Phase-III-Entwicklungsprogramm von Ertugliflozin stand, hatten keinen Zugang zu den unverblindeten Daten, die dem externen DMC zur Verfügung gestellt wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Statistische Methoden für Wirksamkeitsanalysen** Um die primären Hypothesen zu bearbeiten, wurde die Veränderung des A1C in Woche 26 gegenüber Baseline unter Verwendung einer von Liang und Zeger vorgeschlagenen cLDA-Methode analysiert. Das cLDA-Modell nimmt zur Baseline einen gemeinsamen Mittelwert über die Behandlungsgruppen hinweg und einen unterschiedlichen Mittelwert für jede Behandlung an jedem der Zeitpunkte nach der Baseline an. In diesem Modell besteht der Antwortvektor aus den Baseline-Werten und den Werten, die zu jedem Zeitpunkt nach der Baseline gemessen werden. Das cLDA-Modell umfasste Begriffe für die Behandlung, den AHA-Status beim Screening, die Baseline-eGFR, die Zeit und die Interaktion der Zeit durch die Behandlung. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen zu modellieren. Weitere Details finden sich im SAP des Prüfplans. Die Behandlungsunterschiede hinsichtlich der mittleren Veränderung von der Baseline bis zu einem bestimmten Zeitpunkt wurden geschätzt und anhand dieses Modells getestet. Die Zeit wurde als eine kategoriale Variable behandelt, sodass keine Beschränkung für die Kurve der Mittel über der Zeit bestand. eGFR-Werte > 120 ml/min/1,73 m² wurden auf 120 ml/min/1,73 m² gesetzt. Alle anderen kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte wurden unter Verwendung der obigen cLDA-Methode, die für A1C beschrieben wurde, analysiert. Als unterstützende Analyse wurde auch ein ANCOVA-Modell in der FAS-Population für den primären Wirksamkeitsendpunkt verwendet. Das ANCOVA-Modell umfasste die Behandlung, den AHA-Status beim

		Screening, die Baseline-eGFR und den Baseline-A1C. Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode (Last-Observation-Carried-Forward) imputiert. Um die Auswirkungen fehlender Daten auf die Schlussfolgerungen der Primäranalyse zu untersuchen, wurde eine detaillierte Aufstellung fehlender Daten für den primären Endpunkt erarbeitet. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die nicht auf der „Missing at Random"-Annahme beruhten, die der primären Methodik zugrunde liegt. Unter Verwendung der Tipping-Point-Variante 3 wie in Ratich et al. 2013 beschrieben, wurden fehlende Daten zuerst für alle Visiten unter der Missing-at-Random-Annahme imputiert, dann wurde eine Verschlechterung/Verschiebung auf imputierte Daten für Patienten in den Gruppen mit gleichzeitiger Verabreichung angewendet sowie eine Verbesserung/Verschiebung auf imputierte Daten für Patienten in der Placebogruppe. Dies wurde wiederholt, bis der p-Wert für den Vergleich zwischen den Gruppen nicht mehr statistisch signifikant war. In der J2R-Analyse wurden fehlende Werte basierend auf der Missing-at-Random-Annahme für die Referenzgruppe (Kontrollgruppe) und basierend auf der Missing-not-at-Random-Annahme für die Gruppen mit gleichzeitiger Verabreichung unter Verwendung des Referenzgruppenprofils berechnet. Dies wird allgemein als ein Worst-Case-Szenario angesehen, da der den Patienten in den Gruppen mit gleichzeitiger Verabreichung zugewiesene Sprung einen vor dem Ausscheiden oder Zensieren erhaltenen Vorteil „löschen" kann. Für die Analyse des prozentualen Anteils der Patienten am A1C-Ziel von < 7,0 % (< 53 mmol/mol) und A1C-Ziel von < 6,5 % (< 48 mmol/mol) in Woche 26 wurde das cLDA-Modell, das für die primäre A1C-Analyse eingesetzt worden war, verwendet, um fehlende Daten für A1C zu imputieren. Die Imputationen der fehlenden Daten basierten auf den marginalen univariaten Normalverteilungen mit Mittelwerten gleich den vorhergesagten Werten und Varianzen gleich den quadrierten Standardfehlern für die vorhergesagten Werte aus dem cLDA-Modell. Zehn Sätze von Imputationen für jeden fehlenden Wert wurden aus dem cLDA-Modell konstruiert. Der Startwert für den Zufallszahlengenerator war 8835017. Beobachtete Daten wurden nicht imputiert. Die Patienten wurden in Woche 26 nach der Imputation als „am A1C-Ziel" oder „nicht am A1C-Ziel" (< 7,0 %) kategorisiert. Um die Odds Ratio zu schätzen, wurde jeder der 10 imputierten Datensätze durch logistische Regression analysiert. Das logistische Regressionsmodell umfasste Begriffe für die Behandlung, den AHA-Status beim Screening, den Baseline-A1C und die Baseline-eGFR. Parameterschätzungen der Log Odds Ratio wurden unter Verwendung von Standard-Mehrfachimputationstechniken kombiniert, die von Rubin vorgeschlagen wurden, um eine Gesamtschätzung der Log Odds Ratio zu erhalten. Die Log Odds Ratio wurde für den abschließenden Bericht in die Odds Ratio zurücktransformiert. Eine zusätzliche Analyse der prozentualen Anteile der Patienten an den A1C-Zielen behandelte alle Patienten mit fehlenden Daten der Woche 26 als nicht am Ziel, unabhängig vom endgültigen beobachteten A1C-Wert. Eine Time-to-Rescue-Analyse wurde ebenfalls durchgeführt. Der Anteil

der in jeder Behandlungsgruppe mit Notfallmedikation behandelten Teilnehmer wurde zusammengefasst. Plots der Kaplan-Meier-Schätzung der Time-to-Rescue-Verteilung wurden für jeden Behandlungsarm bereitgestellt. Außerdem wurden Log-Rank-Tests durchgeführt, die die Time-to-Rescue-Verteilung der Gruppen mit E15/S100 und E5/S100 versus Placebo verglichen. In dieser Analyse wurden die Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs zensiert. P-Werte sind für diese Analysen nominal.

Tabelle 4-281 fasst die Analysestrategie für alle Wirksamkeitsendpunkte zusammen. Die Strategie zur Behandlung von Multiplizitätsproblemen wird in Abschnitt 9.8.2.6 beschrieben.

Tabelle 4-281 (Anhang): Analysestrategie für alle Wirksamkeitsendpunkte

Table 9-9
Analysis Strategy for Efficacy Endpoints

Endpoint/Variable[1]	Approach	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach
Primary				
Change from baseline in A1C	P[2] S[2] S[2] S	cLDA ANCOVA ANCOVA ANCOVA	FAS FAS FAS FAS	Model-based Tipping Point J2R LOCF
Key Secondary				
Change from baseline in FPG	P[2]	cLDA	FAS	Model-based
Change from baseline in 2-hr PMG	P	cLDA	FAS	Model-based
Proportion of subjects at target A1C control <7.0%	P[2] S[2]	Logistic regression Logistic regression	FAS FAS	Multiple Imputation Missing= Not at Goal
Change from baseline in body weight	P[2]	cLDA	FAS	Model-based
Change from baseline in systolic blood pressure	P[2]	cLDA	FAS	Model-based
Change from baseline in diastolic blood pressure	P[2]	cLDA	FAS	Model-based
Other				
Time to rescue	P	Kaplan-Meier	All Subjects Treated	N/A
Proportion of patients requiring rescue	P	Log-rank	All Subjects Treated	N/A
Change from baseline in HOMA-%β	P	cLDA	FAS	Model-based
Change from baseline in insulinogenic index	P	cLDA	FAS	Model-based
Change from baseline in fasting C-peptide	P	cLDA	FAS	Model-based
Proportion of subjects at target A1C control <6.5%	P[2]	Logistic regression	FAS	Multiple imputation

A1C=hemoglobin A1c; ANCOVA=analysis of covariance; cLDA=constrained longitudinal data analysis; FAS=Full Analysis Set; FPG=fasting plasma glucose; HOMA %β=homeostasis model assessment of β cell function; J2R=Jump to Reference; N/A=not applicable; P=Primary; S=Secondary.
[1]The time point for all change from baseline endpoints and for A1C targets is Week 26.
[2]Analysis performed 2 ways: "excluding rescue" and "including rescue."

Statistische Methoden und Sicherheitsanalyse

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch eine klinische Überprüfung aller relevanten Parameter beurteilt, einschließlich UE, Labortests, Vitalzeichen und EKG.

Zwei Datensätze wurden berücksichtigt: Daten zum Behandlungszeitraum und Daten zur Nachbeobachtung aller Daten nach Randomisierung. Der Behandlungszeitraum-Datensatz umfasste alle Daten von der Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (für UE; 2 Tage für Laborendpunkte). Der Datensatz „Nachbeobachtung aller Daten nach Randomisierung", der nur für SUE und Behandlungsabbrüche wegen UE zutraf, umfasste alle Daten nach der Randomisierung ohne Obergrenze für das Nachbeobachtungsfenster. Es wurden Listen von UE (unabhängig vom Schweregrad) und von PDLC, die nach der Behandlungsphase auftraten, erstellt. Labordaten, die nach der

		Behandlungsphase gesammelt wurden, werden getrennt von den Daten der Behandlungsphase zusammengefasst. Zur Behandlung der Daten, die nach dem Beginn der glykämischen Rettungstherapie auftraten, wurden zwei Ansätze verwendet. Der erste Ansatz schloss alle Daten nach der Einleitung der Rettungstherapie aus, um den störenden Einfluss der Rettungstherapie zu vermeiden. Der zweite Ansatz beinhaltete Daten nach der Einleitung der Rettungstherapie. Der Ansatz „einschließlich Rettungstherapie“ wurde als primär für Analysen von SUE, Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE und EKG betrachtet, und der Ansatz „ohne Rettungstherapie“ wurde für alle anderen Endpunkte als primär angesehen. Die Analyse der Sicherheitsparameter folgte einem mehrstufigen Ansatz. Die Stufen unterschieden sich in Bezug auf die durchgeführten Analysen. Die Sicherheitsparameter oder UE von Interesse, die a priori identifiziert wurden, bilden die „Stufe 1“ der Sicherheitsendpunkte, die inferentiellen Tests für die statistische Signifikanz mit p-Werten und 95 %-Konfidenzintervallen (KI) für Vergleiche zwischen Gruppen unterlagen. Andere Sicherheitsparameter wurden als Stufe 2 oder Stufe 3 angesehen. Parameter der Stufe 2 wurden via Punktschätzungen mit 96 %-KI für Vergleiche zwischen Gruppen beurteilt; für Sicherheitsendpunkte der Stufe 3 werden nur Punktschätzungen pro Behandlungsgruppe angegeben. Unerwünschte Ereignisse (Gesamtzusammenfassung, spezifische Bezeichnungen und Bezeichnungen für Systemorganklassen [system organ class, SOC]) und vordefinierte Änderungsgrenzen (Pre-defined limits of change, PDLC) von Laborparametern, die nicht als Endpunkte der Stufe 1 vorspezifiziert waren, wurden basierend auf der Anzahl der beobachteten Ereignisse als „Stufe 2“ oder „Stufe 3“ klassifiziert. Die Zugehörigkeit zu Stufe 2 erforderte, dass mindestens 4 Patienten in einer Behandlungsgruppe das Ereignis zeigten; alle anderen UE und PDLC gehörten zu Stufe 3. Die Schwelle von mindestens 4 Ereignissen wurde gewählt, weil das 95 %-KI für den Unterschied zwischen den Gruppen in prozentualer Inzidenz immer null enthielt, wenn Behandlungsgruppen gleicher Größe jeweils weniger als 4 Ereignisse hatten, und somit wenig zur Interpretation potenziell bedeutungsvoller Unterschiede beitragen würden. Da viele 95 %-KI ohne Anpassung für Multiplizität bereitgestellt werden, sind die KI als hilfreiche deskriptive Maßnahme zur Überprüfung und nicht als formale Methode zur Beurteilung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen für UE und PDLC anzusehen. Lipidendpunkte wurden als Stufe 2 angesehen. Die prozentuale Änderung gegenüber der Baseline bei anderen Lipiden als Triglyzeriden wurde unter Verwendung der für A1C beschriebenen cLDA-Methode analysiert. Da die prozentuale Veränderung der Triglyzeride typischerweise eine schiefe Verteilung aufweist, war das cLDA-Modell, das auf der symmetrischen Normalverteilung basiert, nicht geeignet. Triglyzeride wurden unter Verwendung einer Mehrfachimputation (MI) von fehlenden Werten (falls überhaupt) in Verbindung mit einem robusten Regressionsansatz (RREG), der die M-Schätzung verwendet, analysiert. Die 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden basierend auf den Schätzungen der Mittel der kleinsten Quadrate (Least squares, LS) aus dem Analysemodell

		bereitgestellt. Andere kontinuierliche Messungen wie Änderungen von Laborwerten, EKG und Vitalparametern gegenüber der Baseline wurden als Sicherheitsparameter der Stufe 3 angesehen. Zusammenfassende Statistiken für Baseline, unter Behandlung und Veränderung gegenüber den Baseline-Werten wurden nach Behandlungsgruppen in Tabellenform zur Verfügung gestellt. Die mittlere Veränderung und die prozentuale Änderung des Mittelwerts gegenüber der Baseline über die Zeit wurden mit den entsprechenden Standardfehlern aufgetragen. Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit HWI, Pilzinfektionen der männlichen und weiblichen Genitale, Hypovolämie und UE symptomatischer Hypoglykämie wurden als Ereignisse der Stufe 1 angesehen, für die p-Werte und 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Behandlungen unter Verwendung der Miettinen-Nurminen (M&N)-Methode bereitgestellt wurden, einer nicht konditionalen, asymptotischen Methode. Vorspezifizierte, vom Sponsor generierte benutzerdefinierte MedDRA-Abfragen (Custom MedDRA Queries, CMQ) wurden definiert, um UE zu identifizieren, die mit HWI, Pilzinfektion des Genitals und Hypovolämie assoziiert sind. Die in den CMQ für diese UE der Stufe 1 enthaltenen bevorzugten Bezeichnungen sind angegeben. Für dichotome Endpunkte der Stufe 2 wurden 95 %-KI für Unterschiede zwischen den Behandlungen unter Verwendung der M&N-Methode bereitgestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Untergruppenanalyse und Auswirkung von Baseline-Faktoren** Um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt in Woche 26 über verschiedene Untergruppen hinweg konsistent war, wurde die Schätzung des Behandlungseffekts zwischen den Gruppen (mit einem nominalen 95 %-KI) für den primären Endpunkt geschätzt und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Klassifikationsvariable aufgetragen: • Baseline-A1C-Spiegel ≤ oder > Median; nach Kategorien: < 9,0 %; ≥ 9,0 % (< 74,86 mmol/mol;≥ 74,86 mmol/mol). Die Konsistenz des Behandlungseffekts wurde im Rahmen einer ANCOVA-Methode mit wiederholter Messung (RMANCOVA) beurteilt, bei der es sich um eine Verallgemeinerung der Standard-ANCOVA zur Aufnahme wiederholter Messungen handelt. Das RMANCOVA-Modell wurde für die Behandlung, den AHA-Status beim Screening, die Subgruppe, die eGFR sowie die Interaktionen von „Behandlung nach Untergruppe“ und „Behandlung nach Zeit nach Untergruppe“ angepasst. Die Zeit wurde als kategoriale Variable behandelt. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen wiederzugeben. Behandlungseffekte und nominale 95 %-KI nach Kategorie für die oben aufgeführten Klassifikationsvariablen wurden berichtet sowie grafisch dargestellt. Formale statistische Tests der Behandlung-nach-Untergruppe-Interaktionen wurden nicht durchgeführt. Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen sind vorsichtig zu prüfen. Da die Stichprobengrößen innerhalb der Untergruppen kleiner sind als die

		Stichprobengröße der gesamten Studie, ist die Schätzung möglicherweise nicht präzise und 95 %-KI sind in der Subgruppenanalyse in der Regel breit.
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	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg a) 98 b) 98 c) 98 Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg a) 96 b) 96 c) 96 Placebo: a) 97 b) 97 c) 97
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Placebo n = 97:** Abgebrochen während der Phase: 21 1. Unerwünschtes Ereignis: 3 2. Lost-to-Follow-up: 5 3. Arztentscheidung: 1 4. Ausgeschlossene Medikation: 0 5. Hyperglykämie: 2 6. Mangelnde Wirksamkeit: 1 7. Patient umgezogen: 1 8. Abbruch durch den Patienten: 8 Abgeschlossen: 76 **Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg n = 98:** Abgebrochen während der Phase: 8 1. Unerwünschtes Ereignis: 2 2. Lost-to-Follow-up: 2 3. Arztentscheidung: 0 4. Ausgeschlossene Medikation: 1 5. Hyperglykämie: 0 6. Mangelnde Wirksamkeit: 0 7. Patient umgezogen: 1

		8. Abbruch durch den Patienten: 2 Abgeschlossen: 90 **Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg n = 96:** Abgebrochen während der Phase: 8 1. Unerwünschtes Ereignis: 2 2. Lost-to-Follow-up: 1 3. Arztentscheidung: 1 4. Ausgeschlossene Medikation: 0 5. Hyperglykämie: 0 6. Mangelnde Wirksamkeit: 0 7. Patient umgezogen: 3 8. Abbruch durch den Patienten: 1 Abgeschlossen: 88
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 25. September 2014 – Datum des Studienendes: 23. Februar 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

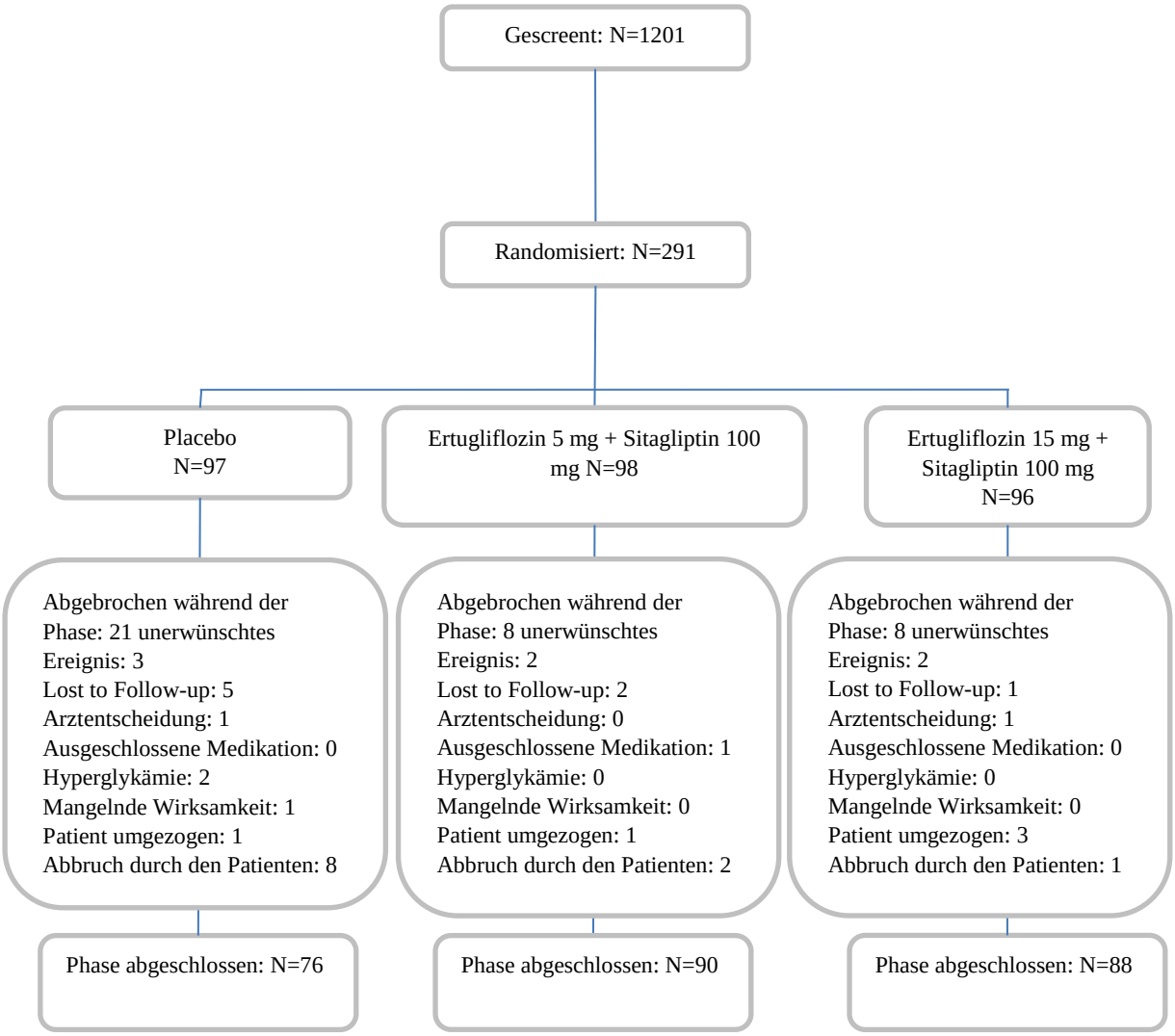


Abbildung 4-64: Flow-Chart zur Studie MK-8835 P017

Weitere randomisierte Studien, die den Einschlusskriterien für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen

Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT00700817

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersucht wird die Wirksamkeit von Liraglutid im Vergleich zu Sitagliptin, jeweils in Kombination mit Metformin, bei der Einstellung des Blutzuckers bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus, deren Behandlung mit Metformin alleine unzureichend ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	26-wöchige, randomisierte, offene, dreiarmige, parallele, multinationale, multizentrische Studie mit aktivem Komparator, Zuteilungsverhältnis 1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	52 Wochen Verlängerung: Hauptperiode (Wochen 0-26) um Zusatzperiode I (Wochen 26-52) und Zusatzperiode II (Wochen 52-78) ergänzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Typ-2-Diabetes mellitus - Vorbehandlung mit Metformin alleine für mind. drei Monate - Glykosyliertes Hämoglobin A1c (HbA1c) 7.5-10.0% (beides inklusive) - Body Mass Index (BMI) ≤ 45.0 Ausschlusskriterien: - Vorangegangene Behandlung mit Insulin, Glucagon-like Peptid 1-(GLP-1)-Rezeptor-Agonisten, oder Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren - Behandlung mit anderen Antidiabetika außer Metformin innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn - Jegliche ernste Erkrankung - Weibliche Patientinnen die schwanger sind, schwanger werden wollen, oder stillen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Global Clinical Registry (GCR, 1452), Novo Nordisk A/S Deutschland, England, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Kroatien, Niederlande, Puerto Rico, Rumänien, Serbien-Montenegro, Slowakei, Slowenien, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe Liraglutid 1,2 mg: Eine tägliche subkutane Dosis 1,2 mg Liraglutid in Kombination mit mind. 1500 mg Metformin pro Tag (Tabletten) für 26 Wochen (Hauptperiode). In der ersten Woche Dosissteigerung Liraglutid von 0,6 bis 1,2 mg. Patienten erhielten weiterhin eine tägliche Dosis 1,2 mg Liraglutid in Zusatzperioden I und II (Wochen 26-78). Gruppe Liraglutid 1,8 mg: Eine tägliche subkutane Dosis 1,8 mg Liraglutid in Kombination mit mind. 1500 mg Metformin pro Tag (Tabletten) für 26 Wochen (Hauptperiode). In den ersten 2 Wochen Dosissteigerung Liraglutid von 0,6 bis 1,8 mg. Patienten erhielten weiterhin eine tägliche Dosis 1,8 mg Liraglutid in Zusatzperioden I und II (Wochen 26-78). Gruppe Sitagliptin->Sitagliptin: Eine tägliche Dosis 100 mg Sitagliptin (Tabletten) in Kombination mit mind. 1500 mg Metformin pro Tag (Tabletten) für 26 Wochen (Hauptperiode). Patienten erhielten weiterhin eine tägliche Dosis 100 mg Sitagliptin in Zusatzperioden I (Wochen 26-52). Gruppe Sitagliptin->Sitagliptin->Liraglutid 1,2 mg: Eine tägliche Dosis 100 mg Sitagliptin (Tabletten) in Kombination mit mind. 1500 mg Metformin pro Tag (Tabletten) für 26 Wochen (Hauptperiode). Patienten erhielten weiterhin eine tägliche Dosis 100 mg Sitagliptin in Zusatzperioden I (Wochen 26-52). In Zusatzperiode II Wochen 52-78) wurden Patienten bezüglich der Einnahme von 1,2 mg Liraglutid plus Metformin randomisiert. Gruppe Sitagliptin->Sitagliptin->Liraglutid 1,8 mg: Eine tägliche Dosis 100 mg Sitagliptin (Tabletten) in Kombination mit mind. 1500 mg Metformin pro Tag (Tabletten) für 26 Wochen (Hauptperiode). Patienten erhielten weiterhin eine tägliche Dosis 100 mg Sitagliptin in Zusatzperioden I (Wochen 26-52). In Zusatzperiode II Wochen 52-78) wurden Patienten bezüglich der Einnahme von 1,8 mg Liraglutid plus Metformin randomisiert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Durchschnittliche Veränderung des HbA1c Werts zu Woche 26, 52 und 78 • Durchschnittliche Veränderung des HbA1c Werts von Woche 52 bis Woche 78 <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Anteil (%) der Patienten die das Behandlungsziel HbA1c < 7,0 % zu Woche 26, 52 und 78 erreicht haben. • Anteil (%) der Patienten die das Behandlungsziel HbA1c ≤ 6,5 % zu Woche 26, 52 und 78 erreicht haben. • Durchschnittliche Veränderung des Körpergewichts zu Woche 26, 52 und bezogen auf den Wert zu Studienbeginn und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	durchschnittliche Veränderung von Woche 52 zu Woche 78. • Durchschnittliche Veränderung des Nüchternglukose Wertes (FPG) zu Woche 26, 52 und 78 bezogen auf den Wert zu Studienbeginn und durchschnittliche Veränderung von Woche 52 zu Woche 78. • Durchschnittliche Veränderung der Beta-Zell Funktion zu Woche 26, 52 bezogen auf den Wert zu Studienbeginn und durchschnittliche Veränderung von Woche 52 zu Woche 78. • Dieser Wert wurde anhand des Nüchternglukose Werts und des Nüchterninsulin Spiegels mittels der HOMA Methode ermittelt. Annahme für die HOMA Methode ist, dass normal gewichtige Personen unter 35 Jahren eine 100 % Beta-Zell Funktion besitzen (HOMA-B). • Durchschnittliche Veränderung der folgenden Laborparameter zu Woche 26, 52 bezogen auf den Wert zu Studienbeginn und durchschnittliche Veränderung von Woche 52 zu Woche 78. - Cholesterin - Low-density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) - High-density Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) - Very Low-density Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C - Triglyceride (TG) - Freie Fettsäuren - Apolipoprotein B • Durchschnittliche Veränderung der folgenden Laborparameter zu Woche 26 bezogen auf den Wert zu Studienbeginn - Hoch-sensitives C-reaktives Protein (hsCRP) - Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) - Interleukin-6 (IL-6) - N-terminales Pro B-Typ Natriuretisches Peptid (NT-proBNP) - Adiponectin - Tumor Nekrose Faktor Alpha (TNF-alpha) - Von Willebrand Faktor (vWf) • Durchschnittliche Veränderung des Taille-Hüft-Quotienten zu Woche 26, 52 bezogen auf den Wert zu Studienbeginn und durchschnittliche Veränderung von Woche 52 zu Woche 78. • Durchschnittliche Veränderung des Hüft-Umfangs zu Woche 26, 52 bezogen auf den Wert zu Studienbeginn und durchschnittliche Veränderung von Woche 52 zu Woche 78. • Durchschnittliche Veränderung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks zu Woche 26, 52 bezogen auf den Wert zu Studienbeginn und durchschnittliche Veränderung von Woche 52 zu Woche 78. • Durchschnittliche Veränderung des Puls zu Woche 26, 52 bezogen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf den Wert zu Studienbeginn und durchschnittliche Veränderung von Woche 52 zu Woche 78. • Durchschnittliche Veränderung der Behandlungszufriedenheit (Bestimmt mittels des Patientfragebogens *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) zu Woche 26, 52 bezogen auf den Wert zu Studienbeginn und durchschnittliche Veränderung von Woche 52 zu Woche 78. • Hypoglykämien in den Wochen 0-26, 0-52, 0-78 und 52-78
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	nicht berichtet
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht berichtet
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht berichtet
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	nicht berichtet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	nicht berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kovarianzanalyse (ANCOVA), t-test gepaart (Primäre Zielkriterien).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht berichtet
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für	Liraglutide 1,2 mg /Liraglutide 1,8 mg/Sitagliptin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 225/221/219 b) 221/218/219 c) 211/214/210
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Liraglutide 1,2 mg /Liraglutide 1,8 mg/Sitagliptin <u>Wochen 0-26:</u> Unerwünschte Ereignisse: 14/15/4 Mangelnde Wirksamkeit: 4/0/4 Protokollverletzung: 14/4/4 Rücknahme der Einwilligungserklärung: 10/7/5 Nicht klassifiziert: 14/4/8 <u>Wochen 26-52:</u> Unerwünschte Ereignisse: 5/10/3 Mangelnde Wirksamkeit: 2/3/7 Protokollverletzung: 3/2/2 Rücknahme der Einwilligungserklärung: 6/8/2 Nicht klassifiziert: 4/3/1 <u>Re-Randomisierung der Patienten im Sitagliptin Arm auf Liraglutide 1,2 mg oder Liraglutide 1,8 mg</u> <u>Wochen 52-78 (Lira 1,2/ Lira 1,8/ Sita/Sita-Lira 1,2/Sita-Lira 1,8):</u> Unerwünschte Ereignisse: 0/3/-/6/0 Mangelnde Wirksamkeit: 3/3/-/0/0 Protokollverletzung: 1/2/-/1/1 Rücknahme der Einwilligungserklärung: 4/3/-/1/3 Nicht klassifiziert: 2/4/-/0/1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	06/2008 -06/2010
14b	Informationen, warum	Die Studie wurde wie geplant beendet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

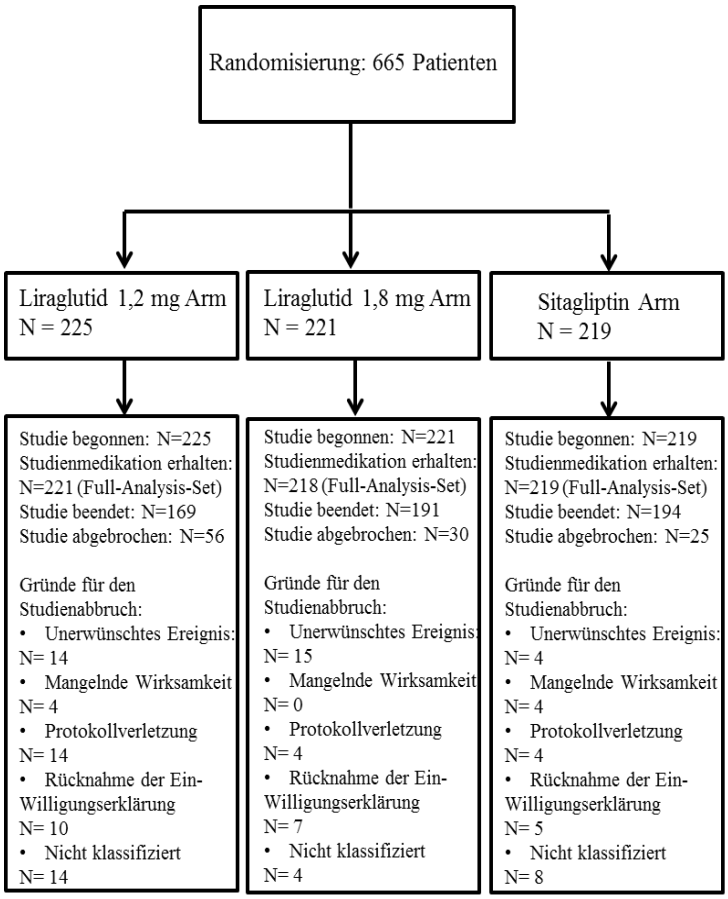


Abbildung 4-65: Patientenfluss für die Studie NCT00700817 (Behandlungsperiode 1, Woche 0-26).

TREND Statements für nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Studie Kim 2018

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Titel und Zusammenfassung	
1	Titel	Anwendung von Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitoren und Risiko auf Diabetische Retinopathie: eine bevölkerungsbasierte Studie
	Zusammenfassung	Das Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die Verwendung von Dipeptidylpeptidase (DPP) -4-Inhibitoren vorteilhaft oder schädlich in Hinblick auf Diabetische Retinopathie (DR) im Vergleich zu anderen Glucose-senkenden Mitteln bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) ist. Dazu wurden aus einer bevölkerungsbezogenen Kohorte der Nationalen Krankenversicherung Service in Korea 67.743 Erwachsene mit T2D identifiziert, die mit Glukose-senkenden Mitteln zwischen 2008 und 2013 oral behandelt wurden. Ein Matching (1: 1) wurde für zwei Gruppen durchgeführt, Patienten, die jemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben (Fälle) versus Patienten, die nie DPP-4-Inhibitoren verwendet haben (Kontrollen) (n = 14 522 in jeder Gruppe). Cox-Regressionsanalysen wurden verwendet, um das Risiko der folgenden DR-Ereignisse zu bewerten: Glaskörperblutung; Vitrektomie oder Photokoagulation; Verwendung von intravitrealen Mitteln; und Blindheit. Während eines medianen Follow-up von 28,4 (14,0-45,2) Monaten gab es 305 (Kontrollen) und 342 (Fälle) zusammengesetzte DR-Ereignisse. Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren bei den Fällen im Vergleich zu Kontrollen wurde nie im Zusammenhang mit dem Gesamtrisiko von zusammengesetzten DR-Ereignissen gesehen [adjusted Hazard Ratio (HR): 1,08, 95% CI: 0,93-1,26], noch war das Risiko von jedem DR-Ergebnis mit Anwendung einer DPP-4-Inhibitor-Therapie erhöht. Die DPP-4-Inhibitor-Verabreichung war jedoch für < 12 Monate mit einem größeren Risiko von zusammengesetzten DR-Ereignissen verbunden (adjusted HR: 1,31, 95% CI: 1,09-1,57) verglichen mit anderen Glucose-senkenden Mitteln über die gleiche Behandlungsdauer. Im Vergleich zu anderen oralen blutzuckersenkenden Mitteln, hat eine DPP-4-Inhibitor-Behandlung das Gesamtrisiko von DR nicht erhöht. DPP-4-Inhibitoren können jedoch mit einem erhöhten Retinopathie-Risiko früh in der Behandlungsphase assoziiert sein.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Dipeptidyl-Peptidase (DPP) -4-Inhibitoren sind weit verbreitete Glucose-senkende Mittel in Typ 2 Diabetes (T2D), die hauptsächlich durch Hemmung der DPP-4-Aktivität wirken, die die Glucagon-like Peptide (GLP) -1 senken. Ihre Glukose-senkende Wirksamkeit wurde in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) festgestellt und vor kurzem in mehreren großen kardiovaskulären Outcome-Studien ihre neutrale Wirkung auf unerwünschte kardiale Ereignisse im Vergleich zu Placebo. Auswirkungen auf mikrovaskuläre Komplikationen sind jedoch weitgehend unbekannt, obwohl einige groß angelegte Studien, die sich auf renale Ergebnisse konzentrieren, im Gange sind. RCTs haben jedoch gezeigt, dass eine intensive Glukosekontrolle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durch medizinische Therapien im Bereich der Behandlung von T2D mit geringeren Risiken von mikrovaskulären Komplikationen verbunden ist. Es gibt jedoch seit Kurzem Hinweise, dass eine Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren diabetische Retinopathie (DR) verschlimmern können. Daher war es das Ziel der vorliegenden Studie, die Assoziation zwischen der Anwendung von DPP-4-Inhibitoren und dem DR-Risiko in einer großen bevölkerungsbezogenen südkoreanischen Längsschnittkohorte zu bewerten.
	Methoden	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Erwachsene Patienten, ≥ 20 Jahre mit Diabetes mellitus, welche im Zeitraum 1. Dezember 2008 bis 30. September 2013 mit DPP-4 Inhibitoren bzw. alternativ mit Sulfonylharnstoffen, Glitazonen oder Metformin behandelt wurden. Patienten, die mit Insulin oder Injektionsmitteln behandelt wurden, einschließlich GLP-1 Rezeptor Agonisten, wurden ausgeschlossen. Patienten, die mindestens einmal DPP-4-Inhibitoren verordnet bekommen haben, wurden als „Fälle“ eingestuft, während diejenigen, die niemals DPP-4-Inhibitoren verordnet bekommen haben, als „Kontrollen“ eingestuft wurden. Das Indexdatum von jedem Patienten Follow-Up wurde als das Datum der ersten vorgeschriebenen Anwendung von DPP-4-Inhibitoren oder andere Agenten. Basierend auf der 10. Revision der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10), Code für DR (H36.0), wurde zwischen dem Startjahr der Kohorte (2002) und dem Indexdatum festgestellt, ob die Patienten an DR leiden.
4	Intervention	Der Grad der Exposition gegenüber DPP-4-Inhibitoren in der Gruppe, die jemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben, wurde durch die kumulative Behandlungsdauer und die kumulative Dosis der Patienten gemessen. Die kumulative Dauer der DPP-4-Inhibitor-Exposition wurde durch Summieren der Anzahl der Verschreibungstage zwischen dem Indexdatum und entweder dem Datum des Auftretens eines Ereignisses (für Patienten mit einem Ereignis) oder dem Datum des Follow-up (für diejenigen ohne ein Ereignis) bestimmt. Wenn das nächste Rezept innerhalb von 30 Tagen nach dem erwarteten Enddatum der vorherigen Verschreibung ausgefüllt wurde, wurde davon ausgegangen, dass die Therapie ununterbrochen war. Wenn innerhalb dieses Zeitraums keine weitere Verschreibung erfolgte, wurde davon ausgegangen, dass eine Nichtbehandlungsdauer von 30 Tagen nach dem Enddatum der vorherigen Verordnung bis zum Datum der nächsten Verschreibung vorlag. Schließlich war die kumulative Dauer der DPP-4-Inhibitor-Exposition / -Verwendung unterteilt in vier Kategorien: < 1 Jahr; 1 Jahr; 2 Jahre; und ≥ 3 Jahre. Die kumulative Dauer der Sitagliptin-Anwendung wurde auf ähnliche Weise berechnet, und ebenso wurde die kumulative Sitagliptin-Dosis geschätzt, indem alle vom Indexdatum des Patienten bis zum Datum des Auftretens eines Ereignisses oder dem Datum, an dem das Follow-up endete, erhaltenen Daten summiert wurden. Die Dosierung wurde als die Anzahl der Pillen in der Verordnung multipliziert mit der Dosis von jeder Pille geschätzt. Wurde eine Verschreibung vor einem Ereignisdatum abgeschlossen, wurde davon ausgegangen, dass die verschriebene Gesamtdosis genommen wurde. Bei Verschreibungen, die zum Zeitpunkt des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Auftretens eines Ereignisses noch gültig waren, wurde die Anzahl der Tage, an denen die Tabletten genommen wurden, proportional zur Schätzung der gesamten konsumierten Dosis gezählt. Diese Variable wurde dann kategorisiert als < 36.000 mg, 36.000 - 72.000 mg,> 72.000-108.000 mg und > 108.000 mg.
5	Ziele	Untersuchung, ob die Verwendung von Dipeptidylpeptidase (DPP) -4-Inhibitoren vorteilhaft oder schädlich in Hinblick auf Diabetische Retinopathie (DR) im Vergleich zu anderen Glucose-senkenden Mitteln bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) ist.
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	Keine Angaben
7	Fallzahlbestimmung	Nicht zutreffend
8	Zuordnungsmethode	Um jeglichen Einfluss potenzieller Confounder zwischen Patienten, die jemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben (Fälle) und denen, die nie DPP-4-Inhibitoren verwendet haben (Kontrollen) zu überwinden, wurden Patienten in der Gruppe Kontrollen, 1 : 1 nach Jahr des Indexdatums, Geschlecht, Alter, Dauer des Diabetes und Anwesenheit von Baseline Retinopathie mit Fällen gematcht. Patienten, die mindestens einmal DPP-4-Inhibitoren verordnet bekommen haben, wurden als „Fälle“ eingestuft, während diejenigen, die niemals DPP-4-Inhibitoren verordnet bekommen haben, als „Kontrollen“ eingestuft wurden.
9	Verblindung	
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	
11	Statistische Methoden	Retrospektive Auswertung einer Versichertenkohorte in Südkorea. Die Daten wurden als Mittelwert (Standardabweichung, SD), Mittelwerte und Ranges für kontinuierliche Variablen oder als Anzahl Ereignisse (n) und Prozentsätze (%) für kategoriale Variablen dargestellt. Demographische und klinische Merkmale der Patienten, die jemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben und ihre gematchte Kontrollgruppe wurden mittels bedingter logistischer Regressionsanalyse oder gepaarte t-Tests verglichen. Inzidenz und 95% -Konfidenzintervall (KI) für Studienergebnisse wurden pro 1000 Personenjahre berechnet. Ein Log-Rank-Test wurde verwendet, um die kumulative Inzidenz von DR-Ereignissen zwischen den Gruppen zu vergleichen. Als eine Sensitivitätsanalyse wurden kumulative Inzidenzen zwischen Gruppen weiter bei Patienten mit und ohne Grundlinien-DR verglichen. Ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell mit zeitabhängigen Kovariaten für die Matched-Pair-Daten wurde verwendet, um die Assoziation zwischen DR-Ereignissen und der Verwendung von DPP-4-Inhibitoren zu beurteilen. Eine Anpassung erfolgte für die Dauer von Diabetes (Jahren) und Vorhandensein von Grund Hypertonie, die signifikant unterschiedlich waren zwischen den Gruppen. Die kumulative Dauer wurde als zeitabhängiges Kovariat verwendet. Dieselbe Analyse wurde für Sitagliptin durchgeführt,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wobei die kumulative Dauer und kumulative Dosis als zeitabhängige Kovariate verwendet wurden. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Software SAS Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt, und ein zweiseitiger p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	Die Kohorte umfasste 14.552 Patienten, die jemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben (Fälle) und die gleiche Anzahl an übereinstimmenden Kontrollen (Patienten, die niemald DPP-4-Inhibitoren verwendet haben). Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,4 (14,0-45,2) Monaten traten 342 Ereignisse für den kombinierten Endpunkt DR bei Patienten, die jemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben (Fälle), auf und 305 Ereignisse bei Kontrollpatienten mit Inzidenzraten von 1000 Personenjahren von 9,44 bzw. 8,49 auf. Da beide Gruppen anfänglich nach Alter, Geschlecht, Jahr der ersten Arzneimittelverschreibung, Dauer der T2D und Ausgangsretinopathie gematcht wurden, waren diese Variablen in beiden Gruppen vergleichbar. Da das Matching auf der 3-Jahres Kategorie basierte, war die mittlere Dauer der T2D bei den Patienten, die jemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben (Fälle), als in der Kontrollgruppe (4,6 vs. 4,4 Jahre), sodass jede einzelne T2D-Dauer in den nachfolgenden Analysen weiter angepasst wurde. Auch war eine Hypertonie bei Patienten, die jemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben (Fälle), häufiger als in den Kontrollgruppen zu Beginn der Studie, und während der Nachsorge wurden häufiger andere orale Glukose senkende Substanzen (Sulfonylharnstoff, Metformin, Thiazolidindion und Kombinationen dieser Medikamente) als bei den Kontrollpatienten verwendet. Die Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren war im adjustierten Modell nicht mit einem erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt DR (Hazard Ratio (HR): 1,08, 95% -Konfidenzintervall (KI): 0,93-1,26) verbunden. Das Risiko für die folgenden DR-Ereignisse war ebenfalls weder erhöht noch erniedrigt: Glaskörperblutung (HR: 1,14, 95% -KI: 0,84-1,56); Vitrektomie oder Photokoagulation (HR: 1,05, 95% KI: 0,87-1,27); Verwendung von intravitrealen Mitteln (HR: 1,34, 95% CI: 0,73-2,44); und Blindheit (HR: 0,66, 95% CI: 0,21-2,03; Abb. 1). Bei Patienten mit DR zu Beginn der Studie war die Inzidenzrate für den kombinierten Endpunkt DR (pro 1000 Personenjahre) in beiden Gruppen gleich (20,7), während die Inzidenzrate bei Patienten ohne DR 6,0 bei Patienten, die niemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben und 7,2 bei Patienten, die jemals DPP-4-Inhibitoren verwendet haben, lag. In beiden Untergruppen wurde jedoch das Risiko für ein Ereignis bei dem kombinierten Endpunkt DR und von jedem DR-Ereignis allein nicht durch DPP-4-Inhibitoren erhöht. Desweiteren zeigte sich, dass das Risiko für ein Ereignis bei dem kombinierten Endpunkt bei den Patienten, die jemals mit DPP-4-Inhibitoren für < 12 Monate behandelt wurden (HR: 1,31, 95% KI: 1,09-1,57), signifikant erhöht war im Vergleich zu denjenigen, die nie DPP-4-Inhibitoren verwendet haben, nicht jedoch bei denjenigen, die DPP-4-Inhibitoren für> 12 Monate verwendet haben. Ähnliche Trends wurden in Subgruppenanalysen nach dem Ausgangs-DR beobachtet: Das mit DPP-4-Inhibitoren verbundene DR-Risiko war bei Patienten ohne Retinopathie höher als bei Patienten mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausgangsretinopathie (HR: 1,39 bzw. 1,21). Für Sitagliptin zeigte sich, wie bei der primären Analysen aller DPP-4-Inhibitor-Fälle und Kontrollen, dass das Gesamtrisiko von DR-Ereignissen durch eine Sitagliptin-Therapie nicht erhöht wurde. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass kurze Expositionszeiten (< 12 Monate) von Sitagliptin oder kumulative Dosen < 36.000 mg mit leicht erhöhten Risiken für -Ereignisse bei dem kombibierten Endpunkt DR verbunden waren (HR: 1,15, 95% CI: 0,95-1,39 und HR: 1,09; 95% CI: 0,90-1,32), obwohl dies keine statistische Signifikanz erreichte.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Prüfung einer bevölkerungsbezogenen Kohorte der Nationalen Krankenversicherung Service in Korea. 67.743 Erwachsene mit T2D wurden identifiziert, die mit Glukose-senkenden Mitteln zwischen 2008 und 2013 oral behandelt wurden.
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)		

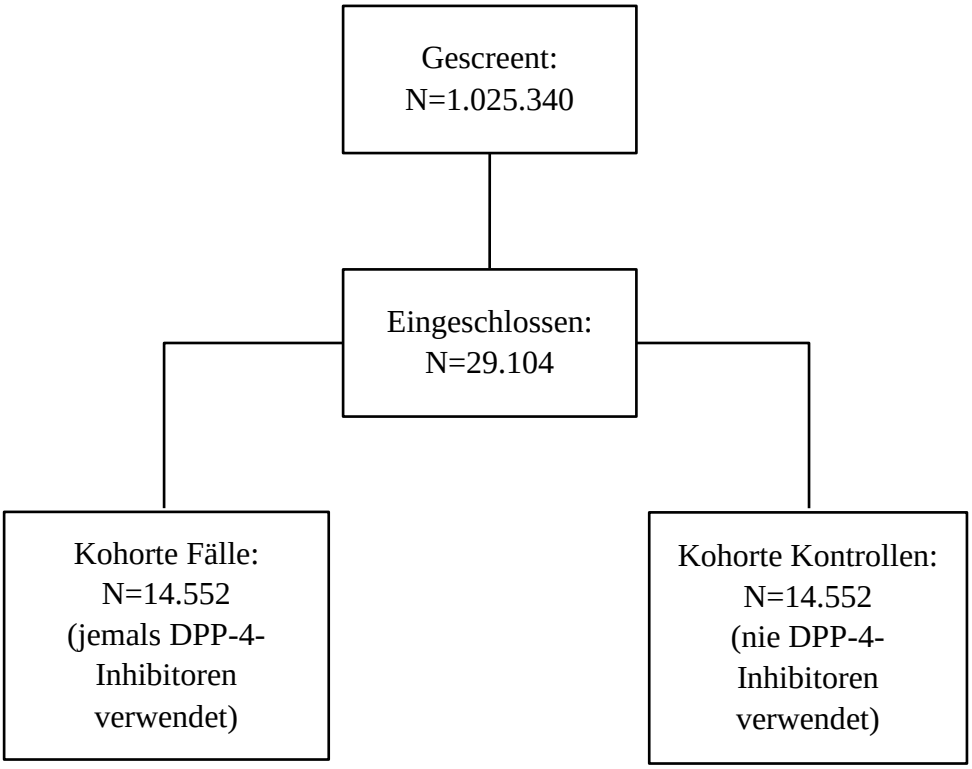


Abbildung 4-66: Patientenfluss für die Studie Kim 2018

Tabelle 4-284 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Studie Wang 2017

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Titel und Zusammenfassung	
1	Titel	Inkretine und Diabetische Retinopathie: Real World Evidenz für die Sicherheit
	Zusammenfassung	Diabetische Retinopathie (DR) ist eine der Hauptursachen für Blindheit bei Amerikanern im erwerbsfähigen Alter. Jüngere große, randomisierte Studien legen nahe, dass Inkretin-Therapien (d. h. Glucagon-ähnliche Peptid 1-Rezeptor-Agonisten (GLP1RA) und Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP4i)) mit einem erhöhten DR-Risiko assoziiert sein können. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob Inkretine das DR-Risiko im Vergleich zu alternativen Antidiabetika erhöhen. Die retrospektive Auswertung dieser US-weiten 20-prozentige Zufallsstichprobe der Jahre 2006-2014 hat gezeigt, dass Inkretin-Medikamente im Vergleich zu herkömmlichen klinischen Alternativen nicht mit einem erhöhten DR-Risiko assoziiert sind. Jedoch ist diese Studie ist durch die relativ kurze Behandlungsdauer begrenzt.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Diabetische Retinopathie (DR) ist eine der Hauptursachen für Blindheit bei Amerikanern im erwerbsfähigen Alter. Jüngere große, randomisierte Studien legen nahe, dass Inkretin-Therapien (d. h. Glucagon-ähnliche Peptid 1-Rezeptor-Agonisten (GLP1RA) und Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP4i)) mit einem erhöhten DR-Risiko assoziiert sein können.
	Methoden	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Es wurde eine US-weite 20-prozentige Zufallsstichprobe von Medicare-Versicherten (Alter ≥ 65 Jahre) der Jahre 2008-2015 herangezogen. Untersucht wurden Patienten, welche eine Therapie mit Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoffen begonnen hatten, im Jahr davor augenärztlich untersucht worden waren und bisher keine Sehschärfenminderung, Erblindung oder Eingriffe zur Behandlung einer Retinopathie hatten.
4	Intervention	Anwendung von Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (u.a. Sitagliptin) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff
5	Ziele	Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob Inkretine das DR-Risiko im Vergleich zu alternativen Antidiabetika erhöhen.
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	Keine Angaben
7	Fallzahlbestimmung	Keine Angaben
8	Zuordnungsmethode	Keine Angaben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Verblindung	Keine Angaben
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Studienteilnehmer Endpunkte waren Photokoagulationen oder Injektionen in den Glaskörper oder die Entfernung des Glaskörpers, jeweils in Verbindung mit der Diagnose einer diabetischen Retinopathie oder eines Diabetes mellitus.
11	Statistische Methoden	Es wurden Propensity Scores gebildet, um Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Begleittherapien und andere potentiellen Störgrößen zu berücksichtigen. In den Cox Proportional Hazard Modellen wurde nach dem standardisierten Sterblichkeitsverhältnis gewichtet und bei einem Behandlungswechsel zensiert.
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	Keine Angaben
13	Aufnahme / Rekrutierung	Es wurde eine US-weite 20-prozentige Zufallsstichprobe von Medicare-Versicherten (Alter ≥ 65 Jahre) der Jahre 2006-2014 herangezogen.
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)		

Patientenfluss: keine Angaben

Tabelle 4-285 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Studie Yang 2017

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Titel und Zusammenfassung	
1	Titel	Risiko einer diabetischen Retinopathie bei Typ-2-Diabetes-Patienten, die mit DPP-4-Inhibitor und Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff und Metformin behandelt wurden
	Zusammenfassung	Die Verwendung von Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren bei Patienten mit Type-2 Diabetes mellitus (T2DM) hat zugenommen. Das Auftreten von diabetischen Retinopathien (DR) wurde hingegen erst kürzlich festgestellt. Die vorliegende Studie umfasst eine retrospektive Auswertung einer Versichertenkohorte in Südkorea Patienten mit T2DM, welche jeweils auf der Grundlage einer Metformin-Therapie ein Behandlung mit DPP-4 Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffen begannen und zu diesem Zeitpunkt noch keine Retinopathie hatten. Die Studienergebnisse zeigen, dass eine Kombination aus DPP-4-Inhibitoren und Metformin das Risiko auf Diabetische Retinopathien im Vergleich zu Patienten, die Sulfonylharnstoff und Metformin erhalten, reduziert ist.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Die Verwendung von Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren bei Patienten mit Type-2 Diabetes mellitus (T2DM) hat zugenommen. Das Auftreten von DR wurde hingegen erst kürzlich festgestellt.
	Methoden	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Die Studie basiert auf einer bevölkerungsbezogenen Kohorte der Nationalen Krankenversicherung Service in Südkorea. Patienten mit T2DM, welche jeweils auf der Grundlage einer Metformin-Therapie ein Behandlung mit DPP-4 Hemmern oder Sulfonylharnstoffen begannen und zu diesem Zeitpunkt noch keine DR hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten, die eine Behandlung mit DPP-4-Inhibitor und SU am selben Tag begonnen hatten, unter dem Indexdatum 20 Jahre alt waren oder vor dem Indexdatum als DR diagnostiziert worden waren, wurden ausgeschlossen. Um das Vorfalldatum von T2DM zu definieren, wurden Patienten ausgeschlossen, die orale Diabetesmedikamente oder Insulin verschrieben oder zwischen 2002 und 2003 als T2DM diagnostiziert wurden
4	Intervention	Anwendung von Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren und Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff und Metformin
5	Ziele	Ziel der Studie war es, zu bestimmen, ob das Risiko einer DR durch eine DPP-4-Inhibitor- und Metformin-Kombinationstherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (SU) und Metformin-Kombinationstherapie erhöht ist.
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	Keine Angaben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung	Keine Angaben
8	Zuordnungsmethode	Keine Angaben
9	Verblindung	Keine Angaben
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Studienteilnehmer Der kombinierte Endpunkt umfasste „Augenkomplikationen“ bei Typ 2 Diabetes mellitus (ICD-10 E11.3), „Augenkomplikationen“ bei Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung (ICD-10 E12.3), „Augenkomplikationen“ bei einem sonstigen näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E13.3) bzw. „Augenkomplikationen“ bei einem nicht näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E14.3), sowie „retinopathia diabetica“ (ICD-10 H36.0). Eingriffe am Auge zur Verzögerung einer diabetischen Retinopathie wurden nicht berücksichtigt.
11	Statistische Methoden	Studienteilnehmer wurden vom Indexdatum bis zum Datum der ersten Diagnose mit DR (ICD-10: E11.3, E12.3, E13.3, E14.3, H36.0), Arzneimittelwechsel oder Studienende beobachtet, je nachdem, welcher Fall eintritt zuerst. Das Alter, Geschlecht, Dauer der DM, Komorbiditäten, Anzahl der DM Drogenkonsum und Charlson Komorbiditätsindex wurden verwendet, um Propensity Score (PS) durch logistische Regression zu schätzen. Nach dem PS-Abgleich wurde das Cox Proportional Modell verwendet, um die Hazard Ratio (HR) und die 95% -Konfidenzintervalle (95% KI) zu schätzen. Der Tod wurde als konkurrierendes Ereignis für das Ergebnis behandelt.
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	Unter 7.686 Patienten in der PS-übereinstimmenden Kohorte, war die Inzidenzrate von DR für SU und Metformin-Benutzer 69,7 pro 1.000 Personenjahre (PYs), und für DPP-4-Inhibitor und Metformin-Benutzer 67,1 pro 1.000 PYs. Die HR von DR in DPP-4-Inhibitor-Benutzer war 0,83 (95% KI 0,74-0,93) in der PS-übereinstimmenden Kohorte. In der Sensitivitätsanalyse, die das Ergebnis als H36.0 („retinopathia diabetica“) definiert, betrug der HR 0,86 (95% KI 0,76-0,96) in PS-übereinstimmenden Kohorten.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Prüfung einer bevölkerungsbezogenen Kohorte der Nationalen Krankenversicherung Service in Südkorea.
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)		

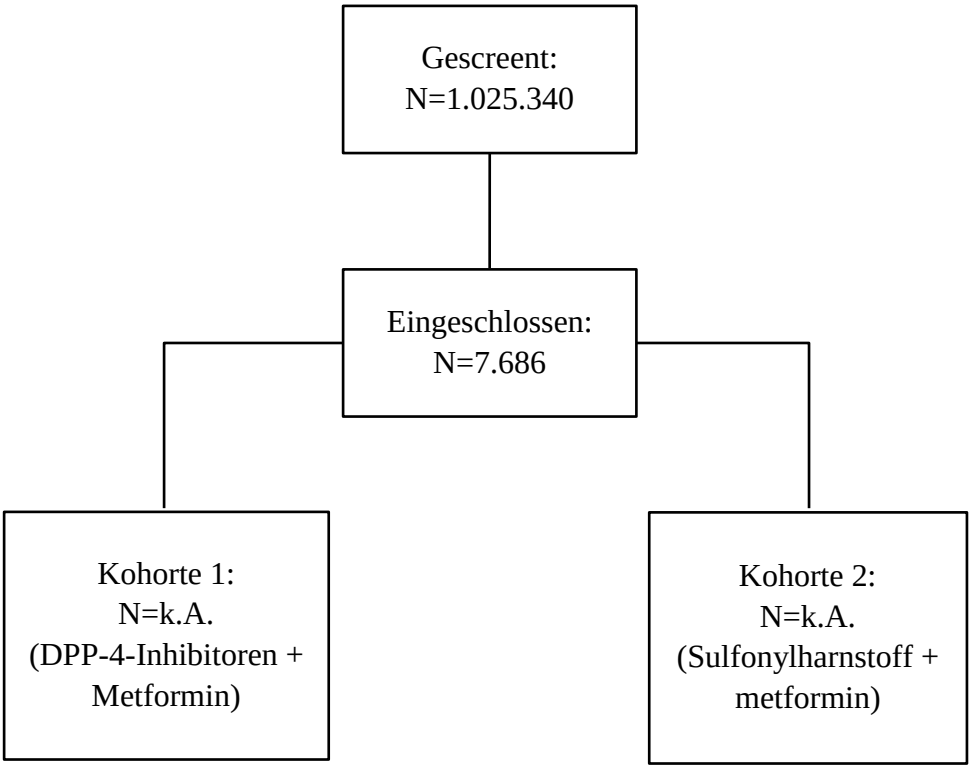


Abbildung 4-67: Patientenfluss für die Studie Yang 2017

Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie Chung 2016

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Titel und Zusammenfassung**	
1	Titel	*Schützende Einflüsse von Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitoren (DPP4) auf die Progression von diabetischer Retinopathie (DR) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D)*
	Zusammenfassung	Das Ziel dieser retrospektiven Beobachtungsstudie war es, die Einflüsse von Dipeptidyl petidase-4 (DPP4) Inhibitoren auf die Progression der diabetischen Retinopathie (DR) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes basierend auf der DR-Schweregrad-Skala zu untersuchen. Dazu wurden Krankenakten von 82 Patienten mit Typ-2-Diabetes retrospektiv überprüft (Zeitraum: 2005 bis 2015) und Fotografien des Augenhintergrundes mit Hilfe der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Methode klassifiziert. Der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Progression von DR wurde untersucht. Dabei zeigten 7 von 28 Patienten, die mit einem DPP4 Inhibitor behandelt wurden, und 26 von 54 Patienten, die mit anderen blutzuckersenkenden Mitteln behandelt wurden, eine Progression der Retinopathie, definiert durch eine oder mehrere Stufen auf der ETDRS-Skala (P=0.043). Nur die Behandlung mit DPP4 Inhibitoren reduzierte signifikant die Progression von DR bei Patienten nach Propensity Score Matching (P=0.009). Die Behandlung mit DPP4 Inhibitoren war assoziiert mit einem niedrigeren Risiko einer DR Progression (P=0.011). Die Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass die Behandlung mit DPP4 Inhibitoren neben der Verbesserung der glykämischen Kontrolle einen unabhängigen schützenden Faktor gegen die Progression von DR darstellt.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Die DR ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes, und das diabetische Makulaödem ist eine der häufigsten Ursachen für schweren Sehverlust bei der erwerbsfähigen Bevölkerung. Die DR schreitet von der nichtproliferativen zur proliferativen DR schrittweise voran, definiert durch die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Schweregrad Skala. Bei Diagnose haben 37% Patienten mit Type 2 Diabetes (T2DM) bereits eine mehr oder weniger ausgeprägte DR, und bei 29% der Patienten schreitet diese alle 6 Jahre um 2 oder mehr Stufen auf der ETDRS-Skala voran. Die retinale Neovaskularisation und ihre Begleitkomplikationen bei der proliferativen DR sowie das diabetischen Makulaödem sind zwei Hauptursachen von schwerem Sehverlust aufgrund von DR. Somit ist es wichtig, die Progression der DR aufzuhalten. Dies wird bei Patienten mit T2DM hauptsächlich durch strikte glykämische Kontrolle gewährleistet. DPP4 Inhibitoren repräsentieren eine neuere Klasse an blutzuckersenkenden Mitteln für die Behandlung von T2DM, die den HbA1c absenken. Zusätzlich zur Verbesserung der glykämische Kontrolle könnten sie auch die mikrovaskulären Komplikationen reduzieren. Es wird angenommen, dass DPP4-Inhibitoren,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unabhängig von ihrer Glukose-senkenden Wirkung, vor DR Progression schützen. Die Rolle der Blockierung des DPP4 Systems wurde bei T2DM-Patienten mit DR noch nicht untersucht. Daher war es das Ziel der Studie, die Einflüsse von DPP4-Inhibitoren auf die Progression von DR bei Patienten mit T2D zu erforschen.
	Methoden	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Retrospektiver Review der Krankenakten von 1.879 Patienten mit der Diagnose T2DM und einer Behandlung zwischen Januar 2005 bis Mai 2015 an der Ajou Universitätsklinik in Suwon, Korea Einschluss von 82 geeigneten Patienten (43 Männer und 39 Frauen) <u>Einteilung der Patienten in 2 Gruppen basierend auf der Einnahme von blutzuckersenkenden Mitteln:</u> Einnahme von DPP4 Inhibitoren mit oder ohne andere blutzuckersenkende Mittel: DPP4 Inhibitor-Gruppe: 28 Patienten Keine Einnahme von DPP4 Inhibitoren: Kontrollgruppe : 54 Patienten <u>Einschlusskriterien:</u> Alter ≥ 27 bei Beginn des T2DM Keine Notwendigkeit einer kontinuierlichen Insulinbehandlung innerhalb eines Jahres nach Diagnose <u>Ausschlusskriterien:</u> Beobachtungsdauer < 1 Jahr Weniger als 2 Fotografien des Augenhintergrundes Andere Netzhauterkrankungen Laserkoagulation oder Vitrektomie Keine Angaben zu blutzuckersenkenden Mitteln verfügbar Im Durchschnitt war das Alter der Patienten 56,0 ± 12,7 Jahre und die Beobachtungsdauer betrug 26,1 ± 17,9 Monate.
4	Intervention	Im Rahmen der Studie erfolgte keine Intervention. Von den 28 Patienten, die der DPP4 Inhibitor-Gruppe zugeordnet wurden, nahmen 4 Patienten Vildagliptin, 14 Sitagliptin, 3 Saxagliptin, 6 Linaliptin, 1 Gemigliptin - allein oder kombiniert mit Metformin. Patienten in der Kontrollgruppe nahmen blutzuckersenkende Mittel einschließlich Sulfonylharnstoffe und/oder Metformin.
5	Ziele	Untersuchung des Einflusses von Dipeptidylpetidase-4 (DPP4) Inhibitoren auf die Progression der diabetischen Retinopathie (DR) bei Patienten mit Typ-2-diabetes basierend auf der DR-Schweregrad-Skala.
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<u>Erfassen von demografischen und klinischen Charakteristika aus Patientenakten:</u> Alter, Geschlecht Blutdruck, Vorhandensein und Dauer von Bluthochdruck Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen wie Angina pectoris, Myokardinfarkte, Schlaganfall Vorhandensein von Nierenerkrankungen (z.B chronisches Nierenversagen, Nierenerkrankungen im Endstadium

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungen mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems Diabetesdauer, Behandlung mit blutzuckersenkenden Mitteln, Serumlipid-Profile Anamnese von Augenerkrankungen einschließlich des Schweregrades von DR, Ergebnisse der Fluoreszenzangiographie, Anzahl der Anti-VEGF Injektionen <u>Klassifizieren und Bewertung der Progression der DR:</u> Bewerten des Schweregrad der DR mit Hilfe der ETDRS Skala Aufnahme von 7-Feld-Stereofotografien gemäß ETDRS Protokoll Bestimmung der ETDRS Schweregrad Skala durch Augenhintergrundfotografien und Ergebnissen von Floureszenzangiographien, die gleichzeitig zur Erstvorstellung und nach mindestens einem Jahr Beobachtungsdauer durchgeführt wurden Die Zielgröße war die Progression der DR, definiert als Zunahme um eine oder mehrere Stufen auf der ETDRS Schweregrad-Skala. Als stabiler Zustand wurde keine Veränderung oder eine Reduktion der DR-Schweregrad-Skala definiert Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Daten nach der Propensity-Score Matching Methode. Dabei handelt es sich um eine Methode, die Beobachtungsstudien einige Charakteristika von randomisierten kontrollierten Studien verleiht, indem Störfaktoren (confounder) reduziert werden.
7	Fallzahlbestimmung	Nicht zutreffend
8	Zuordnungsmethode	Vergleichgsgruppen: DPP4 Inhibitor-Gruppe Kontrollgruppe
9	Verblindung	Keine Verblindung
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<u>Kleinste Analyseeinheit:</u> Patient
11	Statistische Methoden	Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat –Test verglichen und kontinuierliche Variablen durch den unabhängigen t-Test. Durchführen einer logistischen Regressionsanalyse: zum Vergleich von Patienten mit progressiver und stabiler DR mit dem Ziel, Faktoren zu identifizieren, die mit DR Progression assoziiert sind in Hinblick auf die Propensity-Score Matching Analyse der DPP4 Inhibitor-Gruppe und der Kontrollgruppe (basierend auf ausgewählten Einflussfaktoren wie z.B. Alter, Diabetesdauer, HbA1c Wert sowie Ursprungswert der DR Schweregrad-Skala)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Test wurde bestimmt, ob die Behandlung eine Auswirkung auf die Verteilung der Änderung ab Baseline bezüglich des Schweregrades der Retinopathie hatte. Statistische Signifikanz wurde als ein P-Wert < 0.05 definiert. <u>Software:</u> Statistische Analysen wurden mit der Statistiksoftware PAWS durchgeführt (version 18.0; SPSS, Chicago, IL).
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	1.879 Patienten (Behandlungszeitraum: Januar 2005 bis Mai 2015) wurden auf Ihre Eignung geprüft. 1.797 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie nicht den Einschlusskriterien entsprachen Von den verbleibenden 82 eingeschlossenen Patienten wurden 28 Patienten der DPP4 Inhibitor-Gruppe zugeordnet (Einnahme von DPP4 Inhibitoren mit oder ohne weitere blutzuckersenkende Mitteln) und 54 Patienten der Kontrollgruppe (keine Einnahme von DPP4 Inhibitoren) Nach einer Beobachtungsdauer von mindestens einem Jahr zeigten 7 von 28 Patienten (25%) der DPP4 Inhibitor-Gruppe und 26 von 54 Patienten (48%) der Kontrollgruppe eine Verschlechterung der DR, definiert durch eine oder mehrere Stufen auf der ETDRS-Skala (*P*=0.043) Die durchschnittliche Anzahl von intravitrealen anti-VEGF Injektionen in der DPP4 Inhibitor-Gruppe und der Kontrollgruppe war ähnlich (5,2 ± 3,8 vs. 3,2 ± 2,4, *P*=0,124) Nach Propensity Score Matching reduzierte nur die Behandlung mit DPP4 Inhibitoren signifikant die Progression von DR (25% vs. 63% in der Kontrollgruppe, *P*=0.009) Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass die Behandlung mit DPP4 Inhibitoren sowohl bei nicht vergleichbaren (unmatched) als auch bei vergleichbaren (matched) Patienten mit einem signifikant niedrigerem Risiko einer DR Progression assoziiert war (unmatched: OR 0,36; 95% CI 0,13-0,98; *P*=0,045 and matched: OR 0,20; 95% CI 0,06-0,69; *P*=0.011)
13	Aufnahme / Rekrutierung	Prüfung von Krankenakten von 1879 Patienten und Einschluss von 82 Patienten
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)		

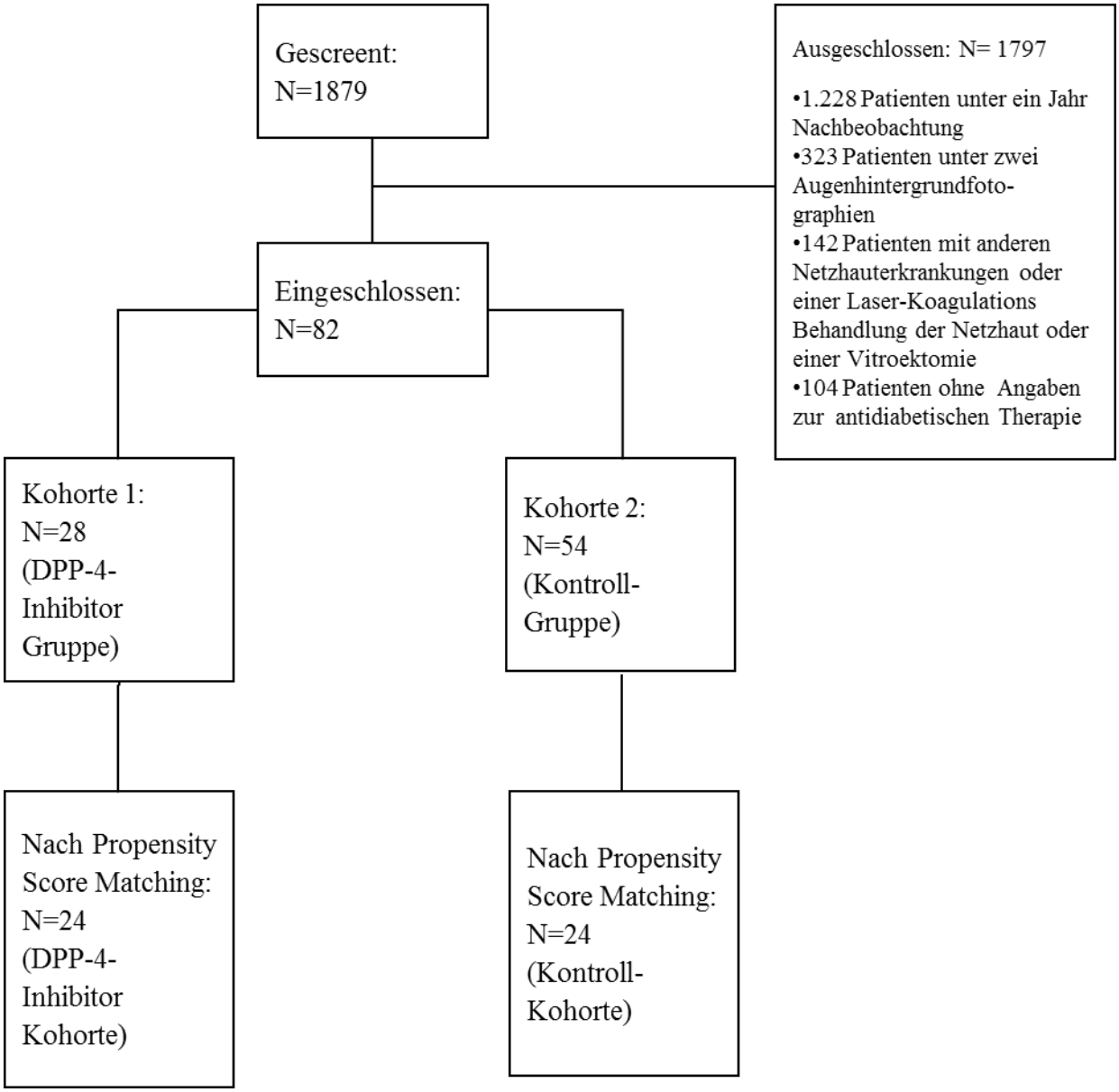


Abbildung 4-68: Patientenfluss für die Studie Chung 2016

Tabelle 4-287 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie NCT01289990

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Titel und Zusammenfassung**	
1	Titel Zusammenfassung	*Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin (BI 10773) und Sitagliptin gegen Placebo über 76 Wochen bei Patienten mit Diabetes Typ 2.* In der Studie wird die Wirksamkeit und langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von BI 10773 bei Patienten mit Diabetes Typ untersuchen.
	Einleitung	
2	Hintergrund	keine Angaben
	Methoden	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Einschlusskriterien: Patienten, die die komplette Behandlungsdauer der vorangegangenen doppelblinden Studie 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 mit oder ohne Rettungstherapie abgeschlossen haben Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung mit dem Datum von Visite 1 übereinstimmend mit Good Clinical Practice und lokalen Gesetzen Älter als 18 Jahre Ausschlusskriterien: Patienten, die ein oder mehrere Rücktrittskriterien der Behandlungsphase der vorangegangenen Studie 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 erfüllten Indikation einer Leberkrankheit, definiert durch die Serumspiegel von entweder Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase oder alkalische Phosphatase über 3x obere Grenze des Normalen bestimmt bei der letzten Visite der vorangegangenen Studie Beeinträchtigte Nierenfunktion definiert als glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min (schwere Nierenbeeinträchtigung, Modifikation der Diät in Nierenkrankheitsformel) bestimmt bei der letzten Visite der vorangegangenen Studie Kontraindikationen zu Sitagliptin, Pioglitazone, Metformin oder Sulfyonylharnstoff entsprechend zu lokalem Label, welches während der Studienteilnahme in 1245.19, 1245.20 oder 1245.23 begonnen hatten Frauen vor der Menopause (letzte Menstruation < oder = 1 Jahr vor Einwilligung) die stillen oder schwanger oder gebärfähig sind und keine akzeptierbare Verhütungsmethode verwenden, oder nicht planen während dieser Studie die Methode fortzusetzen und nicht einstimmen einen regelmäßigen Schwangerschaftstest während der Studienteilnahem bereitzustellen. Akzeptierbare Verhütungsmethoden beinhalten Blockierung der Eileiter, transdermales

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pflaster, intrauterine Systeme, oral, implantierbare oder einspritzbare Verhütungsmethoden, sexuelle Enthaltung (falls von lokaler Behörde autorisiert), Doppelbarrieremethode und sterilisierter Partner Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 3 Monate vor der Einwilligungserklärung, was die Studienteilnahme oder irgendeinen derzeitigen Zustand beeinflussen würde, was zu einer niedrigeren Verträglichkeit der Studienprozedur oder Medikamenteneinnahme führen würde Teilnahem an einer anderen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor der Einwilligungserklärung (ausgenommen 1245.19, 1245.20, 1245.23) Irgendein anderer klinischer Zustand, welcher die Sicherheit des Patienten während dieser Studie gefährden würde
4	Intervention	Parallele Zuordnung zu: Arzneimittel: BI 10773 BI 10773 Tabletten einmal täglich Arzneimittel: Placebo Placebo entsprechend BI 10773 niedrige Dosis Arzneimittel: Placebo Placebo entsprechend BI 10773 hohe Dosis Arzneimittel: Placebo Placebo entsprechend Sitagliptin Arzneimittel: Sitagliptin 100 mg Sitagliptin einmal täglich
5	Ziele	Untersuchung der Wirksamkeit, langfristigen Sicherheit und der Verträglichkeit von BI10773 bei Patienten mit Diabetes Typ 2.
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Veränderung von Baseline HbA1c nach 52 Behandlungswochen Veränderung von Baseline HbA1c nach 76 Behandlungswochen <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Veränderung von Baseline HbA1c nach 76 Behandlungswochen unter Benutzung des MMRM Ansatzes Systolischer Blutdruck: Veränderung von Baseline nach 52 Behandlungswochen Systolischer Blutdruck: Veränderung von Baseline nach 76 Behandlungswochen Diastolischer Blutdruck: Veränderung von Baseline nach 52 Behandlungswochen Diastolischer Blutdruck: Veränderung von Baseline nach 76 Behandlungswochen Veränderung Körpergewicht (kg) von Baseline nach 52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungswochen Veränderung Körpergewicht (kg) von Baseline nach 76 Behandlungswochen Veränderung Taillenumfang (cm) von Baseline nach 52 Behandlungswochen Veränderung Taillenumfang (cm) von Baseline nach 76 Behandlungswochen Veränderung Nüchtern-Plasmaglukosespiegel von Baseline nach 52 Behandlungswochen Veränderung Nüchtern-Plasmaglukosespiegel von Baseline nach 76 Behandlungswochen
7	Fallzahlbestimmung	Full Analysis Set (FAS): Enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und eine HbA1c Beurteilung zur Baseline hatten, unabhängig von der Teilnahme in der Verlängerungsstudie.
8	Zuordnungsmethode	Nicht randomisiert
9	Verblindung	Doppelblinde Studie
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Full Analysis Set.
11	Statistische Methoden	Primäre Zielkriterien: ANCOVA Methode mit Überlegenheitstest. Sekundäre Zielkriterien: ANCOVA Methode oder gemischtes Model mit Überlegenheitstest.
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	Siehe Flow-Chart
13	Aufnahme / Rekrutierung	Start der Studie: Februar 2011 Finale Datensammlung für Messungen des primären Zielkriteriums: Mai 2013
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)		

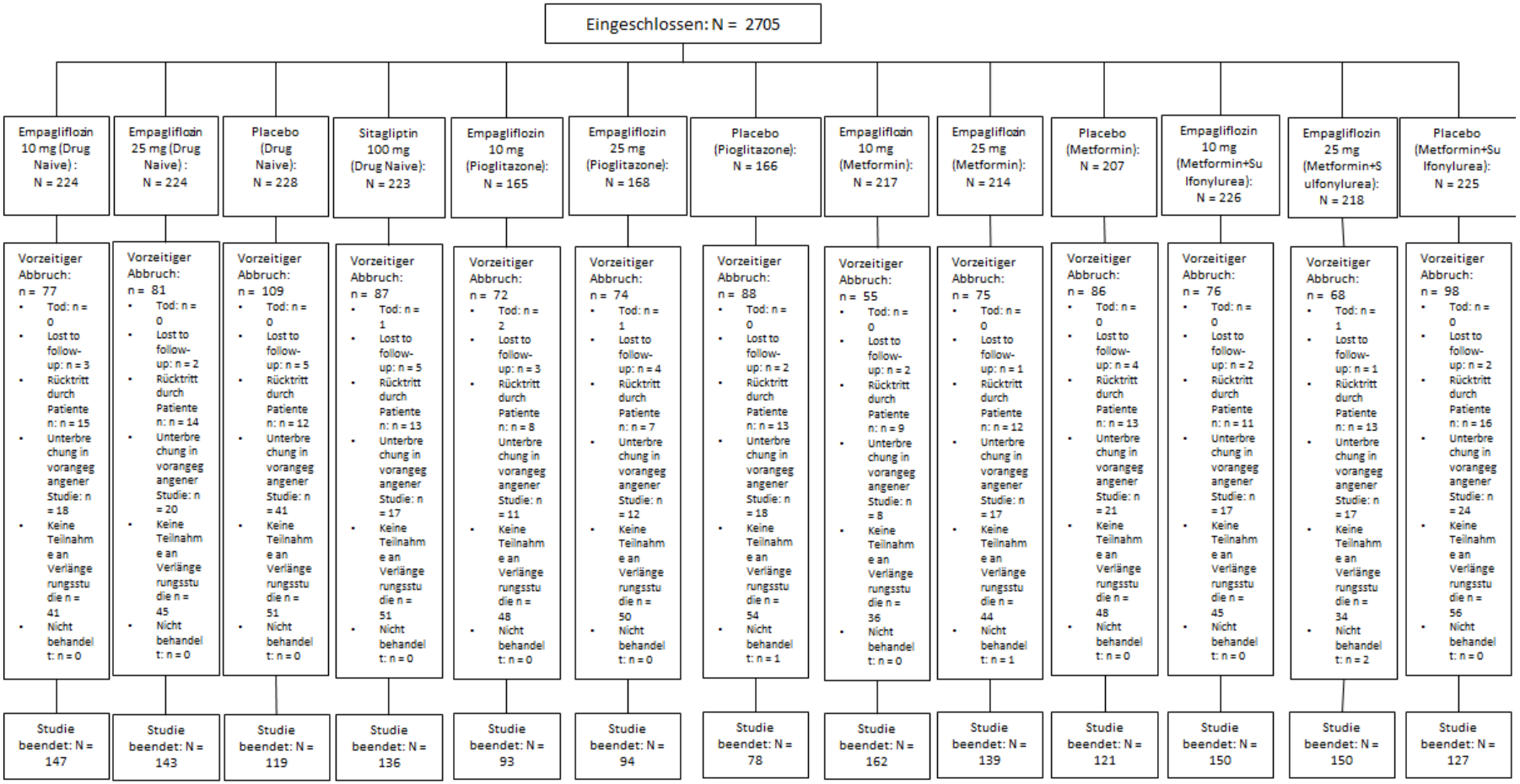


Abbildung 4-69: Patientenfluss für die Studie NCT01289990

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-288 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P024

Studie: P024

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie P024 wird im Modul 5 übermittelt	P024
Supplemental Statistical Data Analysis Plan for Study 024	P024 SSAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 104 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 104 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie P024 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer, die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer, die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer, die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer, die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts beruht auf einer Complete-Case-Analyse, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. Daher wurden nur 44 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienreport erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts beruht auf einer Complete-Case-Analyse, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. Daher wurden nur 44 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienreport erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die

Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie, bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer, die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-289 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P803

Studie: P803

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie P803 wird im Modul 5 übermittelt	P803
Supplemental Statistical Analysis Plan for MK-0431-803	P803 SSAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 30 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 30 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie P803 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-290 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY 3

Studie: HARMONY 3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie HARMONY 3 wird im Modul 5 übermittelt	HARMONY 3 Report – Jahr 3

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie HARMONY 3 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts (Woche 104)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts (Woche 156)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es wurden nur 30 % der randomisierten Patienten bezogen auf Intention-to-Treat-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienbericht erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur 30 % der randomisierten Patienten bezogen auf Intention-to-Treat-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienbericht erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-291 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TECOS

Studie: TECOS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie TECOS wird im Modul 5 übermittelt	TECOS

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten erhielten entweder einmal täglich Sitagliptin oder einmal täglich eine identisch aussehende Placebo-Tablette. Die Medikation wurde von einem Interaktiven Voice Response System (IVRS) zugeordnet, das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren ebenfalls verblindet, da der Behandlungsarm durch die identisch aussehende Tablette nicht zu identifizieren war. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da keine Hinweise vorliegen, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, sowohl Patienten als auch Behandler verblindet waren, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden verzerrenden Punkte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (Gesamtmortalität, kardivaskuläre Mortalität und nicht-kardioavaskuläre Mortalität)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, MACE plus und deren Einzelkomponenten)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Therapieintensivierung (Beginn einer dauerhaften Insulintherapie; Beginn einer weiteren Komedikation)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Hospitalisierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Phase III, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin: 39 Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P010

Studie: P010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P010	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

<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:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P014

Studie: P014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P014	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P019

Studie: P019

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P019	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P020

Studie: P020

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P020	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Diabetische Retinopathie</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-296 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P021

Studie: P021

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P021	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-297 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P023

Studie: P023

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P023	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

---

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Diabetische Retinopathie</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P035

Studie: P035

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P035	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-299 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P036

Studie: P036

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P036	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-300 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P040

Studie: P040

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P040	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Diabetische Retinopathie</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-301 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P047

Studie: P047

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P047	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-302 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P049

Studie: P049

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P049	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-303 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P051

Studie: P051

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P051	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-304 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P052

Studie: P052

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P052	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

<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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-305 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P053

Studie: P053

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P053	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Diabetische Retinopathie</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-306 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P061

Studie: P061

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P061	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-307 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P064

Studie: P064

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P064	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Diabetische Retinopathie</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P066

Studie: P066

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P066	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-309 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P068

Studie: P068

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P068	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-310 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P074

Studie: P074

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P074	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Diabetische Retinopathie</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-311 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P079

Studie: P079

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P079	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-312 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P102

Studie: P102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P102	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-313 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P121

Studie: P121

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P121	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie P121 wurde keine genaue Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P128

Studie: P128

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P128	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-315 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P130

Studie: P130

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P130	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-316 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P211

Studie: P211

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P211	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-317 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P229

Studie: P229

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P229	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-318 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P251

Studie: P251

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P251	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

<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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-319 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P253

Studie: P253

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P253	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-320 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P254

Studie: P254

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P254	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-321 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P260

Studie: P260

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P260	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-322 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P266

Studie: P266

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P266	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-323 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P403

Studie: P403

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P403	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

Es handelt sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das offene Studiendesign führt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene; der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird

für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Zwar waren Patienten bzw. Prüfärzte nicht verblindet, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass

ein Ereignise wie diabetische Retinopathie nicht durch Kenntniss der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden kann. Da keine sonstigen Asoekte vorliegen, die dagegen sprechen, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Tabelle 4-324 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P801

Studie: P801

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P801	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Patienten wurde zur Randomisierung je die nächste sequenzielle Allokationsnummer des jeweiligen Studienzentrums zugeordnet. Eine genauere Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nicht gegeben, weshalb nicht abschließend beurteilt werden kann ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde. Da jedoch aufgrund der hohen Qualität und der Verblindung der Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Randomisierungssequenz nicht adäquat erzeugt wurde, führt dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Diabetische Retinopathie</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-325 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P803

Studie: P803

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P803	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-326 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P838

Studie: P838

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie P838	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-327 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8835-P005

Studie: MK-8835-P005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie MK-8835-P005	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-328 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8835 P016

Studie: MK-8835 P016

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie MK-8835 P016	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Tabelle 4-329 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8835 P017

Studie: MK-8835 P017

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie MK-8835 P017	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet

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

Weitere randomisierte Studien, die den Einschlusskriterien für die Meta-Analyse mit IPD mit Sitagliptin entsprechen

Tabelle 4-330 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCT00700817

Studie: NCT00700817

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienregistereintrag mit Ergebnissen (clinicaltrials.gov): Wirksamkeit von Liraglutid im Vergleich zu Sitagliptin, jeweils in Kombination mit Metformin, bei der Einstellung des Blutzuckers bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus, deren Behandlung mit Metformin alleine unzureichend ist.	NCT00700817

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:

Es handelt sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Diabetische Retinopathie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es war eine offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die konkrete Erfassung der diabetischen Retinopathie ist aus dem Studienregistereintrag nicht nachvollziehbar, es ist daher unklar ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet wurde.

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:

Zwar waren Patienten bzw. Prüfärzte nicht verblindet, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass ein Ereignise wie diabetische Retinopathie nicht durch Kenntniss der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden kann. Grundsätzlich kann eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Basis des Studienregistereintrag nicht erfolgen, da aber davon auszugehen ist, dass die Erhebung des Endpunkts Diabetische Retinopathie im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-331 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONY 3

Studie: HARMONY 3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zur Studie HARMONY 3 wird im Modul 5 übermittelt	HARMONY 3 Report – Jahr 3

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie HARMONY 3 waren Patienten und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Diabetische Retinopathie</u>

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie HARMONY 3 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren. Die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde durch eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Nutzung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten für nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-332 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chung 2016

Studie: Chung 2016

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation zur Studie: *Schützende Einflüsse von Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitoren (DPP4) auf die Progression von diabetischer Retinopathie (DR) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D)*	Chung_2016

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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von Patientenakten.

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:

Da dies eine retrospektive Kohortenstudie ist, fand keine Verblindung statt

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Da dies eine retrospektive Kohortenstudie ist, fand keine Verblindung statt

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung, welche im Vergleich zu einer RCT nur geringe Aussagekraft besitzt.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da sich bei Chung 2016 um eine nicht randomisierte vergleichende Studien handelt und eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotential auf Studienebene nicht durchgeführt wurde, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend.

Tabelle 4-333 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kim 2018

Studie: Kim 2018

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation zur Studie Kim 2018 wird im Modul 5 übermittelt	Kim_2018

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Dies ist eine retrospektive Kohortenstudie

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da dies eine retrospektive Kohortenstudie ist, fand keine Verblindung statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da dies eine retrospektive Kohortenstudie ist, fand keine Verblindung statt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung, welche im Vergleich zu einer RCT nur geringe Aussagekraft besitzt

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da es sich bei Kim_2018 um eine nicht randomisierte vergleichende Studien handelt und eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotential auf Studienebene nicht durchgeführt wurde, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend.

Tabelle 4-334 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wang 2017

Studie: Wang 2017

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (Abstract) zur Studie Wang 2017 wird im Modul 5 übermittelt.	Wang_2017
Protokoll zur Studie Wang 2017 wird im Modul 5 übermittelt	Wang_2017_Protokoll

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Dies ist eine retrospektive Kohortenstudie.

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Da dies eine retrospektive Kohortenstudie ist, fand keine Verblindung statt

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Da dies eine retrospektive Kohortenstudie ist, fand keine Verblindung statt

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung, welche im Vergleich zu einer RCT nur geringe Aussagekraft besitzt.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da sich bei Yang_2017 um eine nicht randomisierte vergleichende Studien handelt und eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotential auf Studienebene nicht durchgeführt wurde, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend.

Tabelle 4-335 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Yang 2017

Studie: Yang 2017

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (Abstract) zur Studie Yang 2017 wird im Modul 5 übermittelt	Yang 2017

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Dies ist eine retrospektive Kohortenstudie

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da dies eine retrospektive Kohortenstudie ist, fand keine Verblindung statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da dies eine retrospektive Kohortenstudie ist, fand keine Verblindung statt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung, welche im Vergleich zu einer RCT nur geringe Aussagekraft besitzt.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da sich bei Yang 2017 um eine nicht randomisierte vergleichende Studien handelt und eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotential auf Studienebene nicht durchgeführt wurde, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend.