

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>; Jalra<sup>®</sup>; Xiliarx<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 4 A**

*Typ-2-Diabetes mellitus: Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist.*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	49
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	56
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	58
4.3.1.3.1.2 Kombinierte Endpunkte (HbA1c, Hypoglykämien, Körpergewicht) – RCT.....	61
4.3.1.3.1.3 HbA1c – RCT.....	65
4.3.1.3.1.4 Hypoglykämische Ereignisse – RCT.....	70

4.3.1.3.1.5	Körpergewicht – RCT .....	78
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	80
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	84
4.3.1.3.2.1	Mortalität – RCT .....	85
4.3.1.3.2.2	Kombinierte Endpunkte (HbA1c, hypoglykämische Ereignisse, Körpergewicht) – RCT .....	86
4.3.1.3.2.3	Endpunkt „HbA1c“ – RCT .....	102
4.3.1.3.2.4	Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ – RCT .....	110
4.3.1.3.2.5	Endpunkt „Körpergewicht“ – RCT .....	128
4.3.1.3.2.6	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT .....	137
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	149
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	156
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	156
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	156
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	157
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	157
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	157
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	160
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	160
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	160
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	161
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	161
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	161
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	163
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	163
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	163
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	164
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	164
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	164
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	165
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	165
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	165
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	165
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	166
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	171
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	172
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	172
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	172
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	172
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	173

4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	174
4.7	Referenzliste.....	174
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>178</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>181</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>183</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>189</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>284</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>295</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Intervention und Vergleichstherapie.....	16
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien .....	18
Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtstudienpopulation) .....	19
Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5% zu Studienbeginn).....	21
Tabelle 4-5: Intervention und Vergleichstherapie.....	26
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien .....	28
Tabelle 4-7: Im Dossier dargestellte Endpunkte .....	36
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Mortalität“ .....	58
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation) .....	59
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	59
Tabelle 4-21: Operationalisierung der kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht.....	61

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation).....	63
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, Hypoglykämie und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	64
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt „HbA1c“ .....	65
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation).....	66
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	67
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt „Hypoglykämische Ereignisse“ .....	70
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „Bestätigte hypoglykämische Ereignisse“ und „Bestätigte symptomatische hypoglykämische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Hypoglykämische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation) .....	72
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation) .....	73
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Hypoglykämische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	74
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	75
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt „Körpergewicht“.....	78
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Körpergewicht“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation) .....	79

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	79
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ .....	80
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation) .....	82
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	83
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation) .....	86
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	88
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation).....	90
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	92
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation).....	94
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation).....	96
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	98
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation).....	101
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	101

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation) .....	102
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	103
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation) ..	104
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	105
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation) .....	106
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation).....	107
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	108
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation) .....	109
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	109
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation) .....	110
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation) .....	111
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	112
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	113
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation).....	114
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation) .....	115



Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	116
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	117
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation).....	119
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation).....	120
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation) .....	122
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation) .....	123
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	124
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	125
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation) .....	127
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	127
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation) .....	128
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	129
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation) .....	130
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	131

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation) .....	132
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation) .....	133
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	134
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation) .....	135
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	135
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation) .....	137
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	138
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation) .....	140
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	141
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation) .....	143
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation) .....	145
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	146
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation) .....	148
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn).....	148

Tabelle 4-96: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtstudienpopulation) .....	149
Tabelle 4-97: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Subpopulation der Patienten mit HbA1c zu Studienbeginn $\geq 7,5\%$ ).....	151
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen (Gesamtstudienpopulation) .....	154
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen (Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c $\geq 7,5\%$ zu Studienbeginn) .....	155
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	157
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	158
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	158
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	159
Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	159
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	161
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	162
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	162
Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	164
Tabelle 4-109: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtstudienpopulation) .....	167
Tabelle 4-110: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c $\geq 7,5\%$ ).....	168
Tabelle 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	172
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BENEFIT (LAF237ADE08) .....	285
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BENEFIT.....	296

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Abbildung 4-2: HbA1c-Verlauf über 24 Wochen (Gesamtpopulation).....	68
Abbildung 4-3: HbA1c-Verlauf über 24 Wochen (Patienten mit HbA1c $\geq$ 7,5 % zu Studienbeginn) .....	68

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPP-4/-IV	Dipeptidyl-Peptidase-Inhibitor-4/-IV
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Euro-Quality-of-Life 5D
EU	Europäische Union
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
PPFV	First Patient First Visit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLP-1	Glucagon-like-Peptide-1
HbA1c	Glykohämoglobin
HE	Hypoglykämische Ereignisse
ICH	International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LPLV	Last Patient Last Visit
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison

MW	Mittelwert
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PPS	Per Protocol Set
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RMP	Risk Management Plan
RR	Risk Ratio
SAF	Safety Set
SD	Standardabweichung ( <i>von engl.:</i> Standard deviation)
SE	Standardfehler ( <i>von engl.:</i> Standard error )
SF-36	36-item Short-Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obere Grenze des Normbereichs ( <i>von engl.:</i> Upper Limit of Normal)
WHO	World Health Organization

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Vildagliptin in der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff dargestellt. Der medizinische Nutzen von Vildagliptin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten in Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff wurde in großen placebokontrollierten Studien und durch die Zulassungsbehörde bestätigt.

Gegenstand dieses Dossiers ist ausschließlich die Patientenpopulation, die gemäß Zulassung zur Behandlung mit Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Frage kommt. Dies sind erwachsene Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist.

Der Zusatznutzen der Kombination von Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff wurde sowohl für die gesamte Zielpopulation, als auch für die Patienten, die einen Ausgangs-HbA1c von 7,5 % und höher hatten, untersucht. Der patientenindividuelle HbA1c-Zielwert soll innerhalb des Zielkorridors von 6,5 bis 7,5 % liegen. Wird dieser durch nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht erreicht, soll gemäß Algorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Das heißt, Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % sind generell behandlungsbedürftig bzw. benötigen eine Intensivierung ihrer bisherigen Therapie. Bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von unter 7,5 % trifft der behandelnde Arzt patientenindividuell eine Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie oder Therapieintensivierung. So sieht es die im Jahr 2014 publizierte Nationale Versorgungsleitlinie vor. Die Veröffentlichung der Leitlinie erfolgte erst nach Studienbeginn. Um den aktualisierten Inhalten Rechnung zu tragen, wurde eine Analyse auf Basis ausschließlich der Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von 7,5 % und höher hatten.

Die „zweckmäßige Vergleichstherapie“ wurde durch den G-BA festgelegt und mit Beschluss zur Nutzenbewertung zu Vildagliptin vom 1. Oktober 2013 bestätigt (Vorgangsnummer 2012-B-035). Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) und ggf. nur die Therapie mit Humaninsulin. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht auf NPH-Insulin beschränkt, es kann frei unter den Humaninsulinen gewählt werden. Das für die Studie gewählte NPH-Insulin ist demnach als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Insulinanaloga hingegen sind laut G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie einzuordnen (1, 2).



Tabelle 4-1: Intervention und Vergleichstherapie

Indikation	Intervention	Durch den G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie	Für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie
Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus: Kombinationstherapie mit SU	Vildagliptin + SU	Humaninsulin <sup>a</sup> + SU <sup>b</sup>	NPH-Insulin <sup>a</sup> + Glimperid
<p>a: Gemäß G-BA kann unter den Humaninsulinen frei gewählt werden. Das für die Studie gewählte NPH-Insulin ist demnach als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>b: Als Sulfonylharnstoffe kommen gemäß G-BA Glimperid und Glibenclamid in Frage. Der pharmazeutische Unternehmer hat für das vorliegende Dossier Glimperid gewählt.</p>			

Zur Bewertung des Zusatznutzens sollen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und Meta-Analysen von RCT herangezogen werden. Folgende Endpunkte sind als patientenrelevant zu betrachten und sollen in die Bewertung einbezogen werden, sofern Daten dazu vorhanden sind:

Endpunkt	Im Rahmen dieses Dossiers dargestellt <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>	
Typ-2-Diabetes-mellitus-bedingte Todesfälle	Nein
Todesfälle insgesamt	Ja
<b>Morbidität</b>	
Hypoglykämische Ereignisse	Ja
Körpergewicht	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nein
Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	Nein
a: Für die nicht im Dossier dargestellten Endpunkte liegen keine Daten vor.	

## Datenquellen

Zur Bewertung der Fragestellung wurde die BENEFIT-Studie des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Diese wurde entsprechend der Anforderung der Nutzenbewertung und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant und in Deutschland durchgeführt. Über eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel konnten keine weiteren Studien in der oben genannten Patientenpopulation identifiziert werden. Über eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), [www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm](http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie <http://apps.who.int/trialsearch/>) konnten darüberhinaus ebenfalls keine weiteren Studien gefunden werden.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden so gewählt, dass die Studienpopulation und Intervention der Zulassung von Vildagliptin in der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff entsprechen und der Komparator die Vorgabe des G-BA an die zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Glimperid) erfüllt. Als Endpunkte kommen nur patientenrelevante Parameter in Frage. Die Auswahl der Studientypen berücksichtigt die höchsten Evidenzstufen für systematische Übersichtsarbeiten (RCT und Meta-Analysen zu RCT). Eine Bewertung des Therapieerfolgs und ggf. eine weitere Eskalation bei Versagen der Basalinsulin-unterstützten oralen Therapie ist gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie erst nach drei bis sechs Monaten vorgesehen. Eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen wurde daher entsprechend diesen Empfehlungen vorausgesetzt. Das identifizierte Datenmaterial muss die Bewertung der Eignung der Studie und eine Verwendung in der Nutzenbewertung ermöglichen. Daher müssen Studienberichte oder Volltextpublikationen vorliegen.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die gemäß Zulassung zur Behandlung mit Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Frage kommen	Pädiatrische Patienten (Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit fehlen) Patienten mit anderer Erkrankung als Typ-2-Diabetes mellitus z. B. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 Patienten, die gemäß Zulassung nicht für die Behandlung mit Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Frage kommen
Intervention	Vildagliptin (einmal 50 mg täglich) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Humaninsulin (inkl. NPH-Insulin) in Kombination mit Glimperid oder Glibenclamid	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mortalität: - Typ-2-Diabetes-mellitus-bedingte Todesfälle - Todesfälle insgesamt  Morbidität: - Hypoglykämische Ereignisse - Körpergewicht - Unerwünschte Ereignisse  Gesundheitsbezogene Lebensqualität: - z. B. EQ-5D, SF-36 o.ä. Instrumente  Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	24 Wochen und länger	Studien mit kürzerer Behandlungsdauer
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation	Ausschließlich andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the editor)

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

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich wurde ausschließlich ein RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur

Mortalität und Morbidität erhoben und im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Studiendauer des ausgewählten RCT betrug 24 Wochen.

Zur Beurteilung der Aussagekraft wurde das Verzerrungspotenzial studien- wie endpunktspezifisch anhand von Bewertungsbögen evaluiert. Das Verzerrungspotenzial der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Daraus lässt sich schließen, dass die Aussagekraft des oben genannten RCT sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet ist. Die Ergebnisse lassen sich ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, zumal die Studie ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurde.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse des neu vorliegenden RCT (BENEFIT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel stellen sich wie folgt dar:

Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtstudienpopulation)

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
• Anzahl an Todesfällen	RR = 0,32 [0,01; 7,77]	0,485
<b>Kombinierte Endpunkte</b>		
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3,9 mmol/l [ $<71$ mg/dl]) und Gewichtszunahme < 3,0 %	RR = 1,03 [0,68; 1,58]	0,874
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3,9 mmol/l [ $<71$ mg/dl])	RR = 0,93 [0,63; 1,37]	0,726
<b>HbA1c</b>		
• Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes	MW-Differenz = 0,29 [0,04; 0,55]	0,024
• Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,0 %	RR = 0,80 [0,60; 1,07]	0,130

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Hypoglykämische Ereignisse</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis</li> </ul>	RR = 0,46 [0,24; 0,88]	0,019
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen</li> </ul>	Rate Ratio = 0,24 [0,08; 0,77]	0,016
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis</li> </ul>	RR = 0,52 [0,22; 1,23]	0,137
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</li> </ul>	Rate Ratio = 0,26 [0,07; 0,98]	0,047
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis</li> </ul>	RR = 0,53 [0,20; 1,35]	0,182
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</li> </ul>	Rate Ratio = 0,26 [0,06; 1,14]	0,074
<b>Gewicht</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere Veränderung des Gewichts</li> </ul>	MW-Differenz = -0,47 [-1,68; 0,73]	0,437
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme &lt; 3,0 %</li> </ul>	RR = 1,15 [1,00; 1,33]	0,049
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	RR = 0,94 [0,73; 1,21]	0,651
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	RR = 1,77 [0,69; 4,55]	0,238
<ul style="list-style-type: none"> <li>Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</li> </ul>	RR = 4,82 [0,58; 40,32]	0,147
<ul style="list-style-type: none"> <li>Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hypoglykämien</li> </ul>	RR = 0,50 [0,27; 0,94]	0,031
<ul style="list-style-type: none"> <li>Relevantes unerwünschtes Ereignis: Leberwerterhöhungen</li> </ul>	RR = 0,96 [0,06; 15,14]	0,979
<ul style="list-style-type: none"> <li>Relevantes unerwünschtes Ereignis: Angioödeme</li> </ul>	RR = 4,82 [0,58; 40,32]	0,147
<ul style="list-style-type: none"> <li>Relevantes unerwünschtes Ereignis: Akute Pankreatitis</li> </ul>	RR = 2,89 [0,12; 69,94]	0,514
<ul style="list-style-type: none"> <li>Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hautläsionen</li> </ul>	RR = 0,41 [0,11; 1,54]	0,188

Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq 7,5\%$  zu Studienbeginn)

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimепirid vs. NPH-Insulin + Glimепirid	
	Effektschätzer (95%-KI)	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Todesfällen</li> </ul>	RR = 0,30 [0,01; 7,24]	0,460
<b>Kombinierte Endpunkte</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit HbA1c &lt; 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert &lt; 3.9 mmol/l [&lt;71 mg/dl]) und Gewichtszunahme &lt; 3,0 %</li> </ul>	RR = 0,96 [0,54; 1,73]	0,902
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit HbA1c &lt; 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert &lt; 3.9 mmol/l [&lt;71 mg/dl])</li> </ul>	RR = 1,02 [0,58; 1,81]	0,934
<b>HbA1c</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes</li> </ul>	MW-Differenz = 0,36 [-0,01; 0,72];	0,054
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert &lt; 7,0 %</li> </ul>	RR = 0,76 [0,50; 1,16]	0,204
<b>Hypoglykämische Ereignisse</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis</li> </ul>	RR = 0,32 [0,13; 0,83]	0,019
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen</li> </ul>	Rate Ratio = 0,08 [0,02; 0,33]	<0,001
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis</li> </ul>	RR = 0,56 [0,20; 1,61]	0,284
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</li> </ul>	Rate Ratio = 0,13 [0,03; 0,67]	0,014
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis</li> </ul>	RR = 0,52 [0,16; 1,65]	0,266
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</li> </ul>	Rate Ratio 0,13 [0,02; 0,76]	0,024
<b>Gewicht</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere Veränderung des Gewichts</li> </ul>	MW-Differenz = -0,41 [-2,01; 1,19]	0,613
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme &lt; 3,0 %</li> </ul>	RR = 1,07 [0,89; 1,30]	0,453
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	RR = 1,07 [0,77; 1,49]	0,680
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	RR = 1,27 [0,43; 3,72]	0,669

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid	
	Effektschätzer (95%-KI)	p-Wert
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 2,71 [0,29; 25,18]	0,380
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hypoglykämien	RR = 0,39 [0,16; 0,93]	0,033
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Leberwerterhöhungen	-	
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Angioödme	RR = 4,53 [0,22; 91,97]	0,326
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Akute Pankreatitis	-	
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hautläsionen	RR = 0,45 [0,09; 2,36]	0,346

Eine Überlegenheit von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber NPH-Insulin + Glimepirid zeigte sich in den folgenden Endpunkten:

*Gesamtstudienpopulation:*

- Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis
- Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme < 3,0 %
- Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien, bewertet als unerwünschtes Ereignis

*Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn:*

- Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis
- Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien, bewertet als unerwünschtes Ereignis

Patienten, die mit Vildagliptin + Glimperid behandelt wurden, hatten in beiden betrachteten Populationen (Gesamtstudienpopulation und Subpopulation) signifikant weniger bestätigte und signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien als Patienten, die mit NPH-Insulin + Glimperid behandelt wurden. Unter Hypoglykämien werden zu niedrige Blutzuckerwerte (Unterzuckerung) verstanden. Sie sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder Benommenheit, Verwirrung und Sprachprobleme. Sie können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar Tod führen (3-5). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (6-14), Demenz (15) und Krampfanfälle (4). Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (16). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet (17). Eine Studie zur Unfallhäufigkeit konnte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Unfallrisiko herstellen (18). Hypoglykämien können zudem bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit führen (19). Bei älteren Patienten kann es zum Verlust der Eigenständigkeit kommen (s. auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Eine Senkung der Hypoglykämie-Häufigkeit hat damit unmittelbare Relevanz für die Patienten.

Der Zusatznutzen der Behandlung mit Vildagliptin + Glimperid zeigt sich durch mehrere Auswertungen in Bezug auf Hypoglykämien, wobei die Rate an Hypoglykämien dabei die Belastung der Patienten am besten widerspiegelt, da im Gegensatz zur Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien auch mehrfach auftretende Hypoglykämien bei einem Patienten berücksichtigt werden. Die Überlegenheit hinsichtlich der hypoglykämischen Ereignisse konnte durch eine Analyse, die ausschließlich Ereignisse nach der initialen Titrationsphase (Betrachtung des Zeitraumes von Woche 5 bis 24) berücksichtigte, bestätigt werden. Der Unterschied im Auftreten der Hypoglykämien ergibt sich also nicht aus der Titration des Insulins. Darüber hinaus ist die beobachtete HbA1c-Senkung in den Behandlungsgruppen gemäß EMA-Leitlinien als klinisch gleichwertig zu betrachten (20). Patienten beider Behandlungsgruppen erreichten zum Ende der Studie den Zielwertkorridor, wie er von der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlen wird.

Neben den beschriebenen signifikanten Vorteilen von Vildagliptin + Glimperid gegenüber NPH-Insulin + Glimperid zeigte sich weiterhin eine tendenzielle Überlegenheit für die Gesamtpopulation in der jährlichen Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen. In den übrigen patientenrelevanten Endpunkten war der therapeutische Effekt von Vildagliptin + Glimperid mit dem von NPH-Insulin + Glimperid vergleichbar. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war hingegen in keinem der patientenrelevanten Endpunkte überlegen.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und keine über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder BMI der Patienten oder Zentrumseffekte.



## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Im vorliegenden Dossier wurde Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid verglichen. Für Vildagliptin + Glimepirid ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie NPH-Insulin + Glimepirid bei Patienten im relevanten Anwendungsgebiet.

Der Zusatznutzen von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber der Vergleichstherapie NPH-Insulin + Glimepirid besteht in der Vermeidung von Hypoglykämien. Die beobachtete HbA1c-Senkung in den Behandlungsgruppen ist gemäß EMA-Leitlinien als klinisch gleichwertig zu betrachten (20). Patienten beider Behandlungsgruppen erreichen den Zielwertkorridor, wie er von der Nationale Versorgungsleitlinie empfohlen wird (21).

Bei Einzelbetrachtung unerwünschter Ereignisse zeigte sich in Bezug auf Hypoglykämien konsistent mit den oben beschriebenen Auswertungen ein signifikanter Vorteil von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber NPH-Insulin + Glimepirid. Hinsichtlich weiterer sicherheitsrelevanter Endpunkte sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Vildagliptin + Glimepirid und NPH-Insulin + Glimepirid nachweisbar.

Der Zusatznutzen besteht sowohl für die gesamte Zielpopulation als auch für die Patienten, die einen Ausgangs-HbA1c-Wert von 7,5 % und höher hatten. Wie zuvor ausgeführt, sind Patienten mit einem  $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$  generell behandlungsbedürftig bzw. benötigen eine Intensivierung ihrer bisherigen Therapie. Bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c-Wert von unter 7,5 % trifft der behandelnde Arzt patientenindividuell eine Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie oder Therapieintensivierung.

Die Subgruppenanalysen gaben weder einen konsistenten Beleg noch einen eindeutigen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder BMI der Patienten.

Der RCT wurde entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant und durchgeführt. Die Aussagekraft des RCT, der der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch und die Studie damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Der Zusatznutzen ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b als gesichert anzusehen. Ebenso lassen sich die Ergebnisse des RCT uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, zumal die Studie ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurde.

## 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 wird der medizinische Zusatznutzen von Vildagliptin in der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff dargestellt. Der medizinische Nutzen von Vildagliptin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten in Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff wurde in großen placebokontrollierten Studien und von der Zulassungsbehörde bestätigt.

#### **Patientenpopulation:**

Die Patientenpopulation besteht aus erwachsenen Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist.

Dies entspricht der gemäß Zulassung zur Behandlung mit Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Frage kommenden Patientenpopulation (22).

Der Zusatznutzen der Kombination von Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der Vergleichstherapie wurde sowohl für die gesamte Zielpopulation, als auch für die Patienten, die einen Ausgangs-HbA1c von 7,5 % und höher hatten, untersucht. Der patientenindividuelle HbA1c-Zielwert soll innerhalb des Zielkorridors von 6,5 bis 7,5 %

liegen. Wird dieser durch nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht erreicht, soll gemäß Algorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Das heißt, Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % sind generell behandlungsbedürftig bzw. benötigen eine Intensivierung ihrer bisherigen Therapie. Bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von unter 7,5 % trifft der behandelnde Arzt patientenindividuell eine Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie oder Therapieintensivierung. So sieht es die im Jahr 2014 publizierte Nationale Versorgungsleitlinie vor. Die Veröffentlichung der Leitlinie erfolgte erst nach Studienbeginn. Um den aktualisierten Inhalten Rechnung zu tragen, wurde eine Analyse auf Basis ausschließlich der Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von 7,5 % und höher hatten.

### Intervention und Vergleichstherapie:

Die „zweckmäßige Vergleichstherapie“ wurde durch den G-BA festgelegt und mit Beschluss zur Nutzenbewertung zu Vildagliptin vom 1. Oktober 2013 bestätigt (Vorgangsnummer 2012-B-035) (2):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im relevanten Anwendungsgebiet ist Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) und ggf. nur die Therapie mit Humaninsulin. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht auf NPH-Insulin beschränkt, es kann frei unter den Humaninsulinen gewählt werden. Das für die Studie gewählte NPH-Insulin ist demnach als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Insulinanaloga hingegen sind laut G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie einzuordnen (1).

Tabelle 4-5: Intervention und Vergleichstherapie

Indikation	Intervention	Durch den G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie	Für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie
Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus: Kombinationstherapie mit SU	Vildagliptin + SU	Humaninsulin <sup>a</sup> + SU <sup>b</sup>	NPH-Insulin <sup>a</sup> + Glimepirid
<p>a: Gemäß G-BA kann unter den Humaninsulinen frei gewählt werden. Das für die Studie gewählte NPH-Insulin ist demnach als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>b: Als Sulfonylharnstoffe kommen gemäß G-BA Glimepirid und Glibenclamid in Frage. Der pharmazeutische Unternehmer hat für das vorliegende Dossier Glimepirid gewählt.</p>			

**Endpunkte:**

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind als patientenrelevant zu betrachten (für die nicht im Dossier dargestellten Endpunkte liegen keine Daten vor):

Endpunkt	Im Rahmen dieses Dossiers dargestellt
Mortalität	
Typ-2-Diabetes-mellitus-bedingte Todesfälle	Nein
Todesfälle gesamt	Ja
Morbidität	
Hypoglykämische Ereignisse	Ja
Körpergewicht	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nein
Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	Nein

**Studientypen:**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Meta-Analysen von RCT.

**4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

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

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

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden so gewählt, dass die Studienpopulation und Intervention der Zulassung von Vildagliptin in der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff entspricht und der Komparator die Vorgabe des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Glimепirid) erfüllt. Als Endpunkte kommen nur patientenrelevante Parameter in Frage. Die Auswahl der Studientypen berücksichtigt die

höchsten Evidenzstufen für systematische Übersichtsarbeiten. Eine Bewertung des Therapieerfolgs und ggf. eine weitere Eskalation bei Versagen der Basalinsulin-unterstützten oralen Therapie ist gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie erst nach drei bis sechs Monaten vorgesehen. Eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen wurde daher entsprechend diesen Empfehlungen vorausgesetzt. Das identifizierte Datenmaterial muss die Bewertung der Eignung der Studie und eine Verwendung in der Nutzenbewertung ermöglichen. Daher müssen Studienberichte oder Volltextpublikationen vorliegen.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die gemäß Zulassung zur Behandlung mit Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Frage kommen	Pädiatrische Patienten (Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit fehlen) Patienten mit anderer Erkrankung als Typ-2-Diabetes mellitus, z. B. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 Patienten, die gemäß Zulassung nicht für die Behandlung mit Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Frage kommen
Intervention	Vildagliptin (einmal 50 mg täglich) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Humaninsulin (inkl. NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid oder Glibenclamid	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mortalität: - Typ-2-Diabetes-mellitus-bedingte Todesfälle - Todesfälle insgesamt Morbidity: - Hypoglykämische Ereignisse - Körpergewicht - Unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität: - z. B. EQ-5D, SF-36 o.ä. Instrumente Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	24 Wochen und länger	Studien mit kürzerer Behandlungsdauer
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation	Ausschließlich andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstract, Editorial, Letter to the editor)

### 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.*

Um relevante Studien für den Vergleich von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 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.*

In den öffentlichen Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm](http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm)) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) wurde nach klinischen Studien mit Vildagliptin analog zur bibliografischen Recherche gesucht. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die angewandten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.



#### 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.*

Das Verzerrungspotenzial der selektierten RCT wurde folgendermaßen beurteilt: Zunächst wurde für die Bewertung der Studien das Verzerrungspotenzial anhand der endpunktübergreifenden Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Weiterhin wurden die endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

## 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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 RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich in Anhang 4-E.

#### 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.*

#### **Patientencharakteristika:**

Die im Folgenden beschriebenen Studienergebnisse wurden an erwachsenen Patienten mit der Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus erhoben, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. Dieses Studienkollektiv ist für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff geeignet, da es der Patientengruppe, die für die Behandlung mit Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Frage kommt, entspricht.

Laut Zulassung sind keine Subpopulationen definiert. Der Zusatznutzen der Kombination von Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff wurde aber sowohl für die gesamte Zielpopulation, als auch für die Patienten, die einen Ausgangs-HbA1c von 7,5 % und höher hatten, untersucht. Der patientenindividuelle HbA1c-Zielwert soll innerhalb des Zielkorridors von 6,5 bis 7,5 % liegen. Wird dieser durch nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht erreicht, soll gemäß Algorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden (21). Das heißt, Patienten mit einem  $HbA1c \geq 7,5\%$  sind generell behandlungsbedürftig bzw. benötigen eine Intensivierung ihrer bisherigen Therapie. Bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von unter 7,5 % trifft der behandelnde Arzt patientenindividuell eine Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie oder Therapieintensivierung. So sieht es die im Jahr 2014 publizierte Nationalen

Versorgungsleitlinie vor. Die Veröffentlichung der Leitlinie erfolgte erst nach Studienbeginn. Um den aktualisierte Inhalten Rechnung zu tragen, wurde eine Analyse auf Basis ausschließlich der Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von 7,5 % und höher hatten.

Demzufolge wurden alle Analysen für folgende Populationen durchgeführt:

- die gesamte Studienpopulation,
- die Subpopulation von Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index (BMI)
- HbA1c
- Erkrankungsdauer
- Dauer der Vorbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff

**Endpunkte:**

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (23) ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen sind gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Morbidität patientenrelevante Zielgrößen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff werden daher die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-7: Im Dossier dargestellte Endpunkte

<b>Endpunkt</b>	<b>Operationalisierung</b>
<b>Mortalität</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Todesfälle gesamt</li> </ul>	Häufigkeit
<b>Morbidität</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kombinierter Endpunkt aus HbA1c und hypoglykämischen Ereignissen</li> </ul>	Responder-Rate (Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigtes hypoglykämisches Ereignis (definiert als Blutglukosewert < 3,9 mmol/l [ $< 71$ mg/dl]) erreichen.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kombinierter Endpunkt aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht</li> </ul>	Responder-Rate (Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigtes hypoglykämisches Ereignis (definiert als Blutglukosewert < 3,9 mmol/l [ $< 71$ mg/dl]) und ohne Gewichtszunahme (definiert als Zunahme um mindestens 3,0 %) erreichen.
<ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c<sup>a</sup></li> </ul>	Mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn
<ul style="list-style-type: none"> <li>Körpergewicht</li> </ul>	Mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglykämische Ereignisse</li> </ul>	Inzidenz und Rate bestätigter, symptomatischer, bestätigter + symptomatischer HE
<ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Inzidenz von UE, SUE, Abbruch wegen UE, relevante UE gemäß RMP

a: Die Darstellung des HbA1c dient ausschließlich der Interpretation der Inzidenz und Rate von hypoglykämischen Ereignissen und nicht der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden ausschließlich Endpunkte gewählt, die für die Studienziele geeignet und darüber hinaus patientenrelevant sind (s. auch Tabelle 4-7). Dies wird im Folgenden dargestellt:

### Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird die Häufigkeit der aufgetretenen Todesfälle berichtet.

### Morbidität

Entsprechend den Vorgaben nach § 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer und die Verringerung von Nebenwirkungen. Folgende Endpunkte zur Morbidität werden im Dossier dargestellt:

- Kombinierter Endpunkt aus HbA1c und hypoglykämischen Ereignissen**  
 Laut NVL ist die Erreichung des Therapieziels unter Vermeidung von

hypoglykämischen Ereignissen und Gewichtszunahme anzustreben. Dieser kombinierte Endpunkt trägt den spezifischen Therapiezielen der NVL Rechnung und erfasst Patienten, die den HbA1c-Zielwert ohne bestätigtes hypoglykämisches Ereignis erreichen. Im vorliegenden Dossier wird die Responder-Rate berichtet. Die Patientenrelevanz der zugrundeliegenden einzelnen Endpunkte wird in den weiteren Abschnitten erläutert.

- **Kombinierter Endpunkt aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht**

Laut NVL ist die Erreichung des Therapieziels unter Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen und Gewichtszunahme anzustreben. Dieser kombinierte Endpunkt trägt den spezifischen Therapiezielen der NVL Rechnung und erfasst Patienten, die den HbA1c-Zielwert ohne bestätigtes hypoglykämisches Ereignis und ohne (relevante) Gewichtszunahme erreichen. Im vorliegenden Dossier wird die Responder-Rate berichtet. Die Patientenrelevanz der zugrundeliegenden einzelnen Endpunkte wird in den weiteren Abschnitten erläutert.

- **HbA1c**

Gemäß NVL wird der HbA1c-Wert als langfristiger Parameter und entscheidende Zielgröße der Behandlung bestimmt (21). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn berichtet und dient ausschließlich der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämische Ereignisse“.

- **Körpergewicht**

Eine Gewichtszunahme ist eine häufige Nebenwirkung bei vielen antidiabetischen Wirkstoffklassen, einschließlich der Sulfonylharnstoffe und Insulin (10, 24). Eine einzelne Studie hat zwar gezeigt, dass normalgewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ein höheres Gesamtmortalitätsrisiko bzw. nicht-kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko haben, im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität konnte aber kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (25). Diese Auswertung war außerdem nicht auf die Art der antidiabetischen Kontrolle und die Begleiterkrankungen adjustiert. Da einige Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Glitazone) zunehmend mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert werden, wäre die explizite Adjustierung nach der Begleitmedikation von wesentlicher Bedeutung für die Validität der generierten Daten (26). Zudem wird lediglich auf das Körpergewicht bzw. den BMI zum Diagnosezeitpunkt und nicht auf die weitere Entwicklung des Körpergewichts eingegangen. Diesen Daten stehen weitere Untersuchungen gegenüber, die ein mit erhöhtem Gewicht einhergehendes höheres kardiovaskuläres Risiko, zerebrovaskuläres Risiko und Gesamtmortalitätsrisikos zeigen (27-31). Ferner konnte gezeigt werden, dass eine weitere Gewichtszunahme das Risiko für kardiovaskuläre, speziell koronare, Erkrankungen weiter erhöht (32). Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich das Risiko durch eine Gewichtszunahme, zeitgleich können Lebensqualität und allgemeines Wohlbefinden erheblich eingeschränkt werden (33). Eine Veränderung des Körpergewichts kann als

patientenrelevante Auswirkung der Behandlung eingestuft werden. Die NVL empfiehlt dahingehend auch die Erreichung des HbA1c-Ziels unter Vermeidung einer Gewichtszunahme (21). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn berichtet.

- **Hypoglykämische Ereignisse**

Unter Hypoglykämien werden zu niedrige Blutzuckerwerte (Unterzuckerung) verstanden. Sie sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder Benommenheit, Verwirrung und Sprachprobleme. Sie können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar Tod führen (3-5). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (6-14), Demenz (15) und Krampfanfälle (4). Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (16). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet (17). Eine Studie zur Unfallhäufigkeit konnte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Unfallrisiko herstellen (18). Hypoglykämien können zudem bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit führen (19). Bei älteren Patienten kann es zum Verlust der Eigenständigkeit kommen (s. auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Eine Senkung der Hypoglykämie-Häufigkeit hat damit unmittelbare Relevanz für die Patienten.

Hypoglykämische Ereignisse treten u. a. auch als Nebenwirkungen einer blutzuckersenkenden Therapie auf. Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (23). Die Vermeidung von Hypoglykämien gehört außerdem zu den in der NVL formulierten Therapiezielen der medikamentösen antidiabetischen Behandlung (21). Im vorliegenden Dossier wird die Häufigkeit von bestätigten, symptomatischen und bestätigten + symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen sowie Unterzuckerungen als unerwünschtes Ereignis berichtet. Dafür wurde jedes hypoglykämische Ereignis, zu dem der Patient auftretende Symptome im Studientagebuch dokumentierte, als symptomatisches hypoglykämisches Ereignis eingestuft. Von einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis wurde ausgegangen, wenn der Plasmaglukose-Wert unter 3,9 mM (71 mg/dl) lag.

- **Unerwünschte Ereignisse**

Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (23).

Im vorliegenden Dossier wird die Häufigkeit der UE, SUE, relevanter UE gemäß RMP inklusive Hypoglykämien als unerwünschte Ereignisse sowie der Studienabbrüche aufgrund von UE berichtet.

Innerhalb der für den Vergleich herangezogenen Studie gab es keine unterschiedlichen Operationalisierungen.

Die 24-Wochen-Studie BENEFIT (LAF237ADE08) war darauf ausgelegt, die Überlegenheit von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber NPH-Insulin + Glimepirid für den kombinierten Endpunkt (HbA1c < 7,0 % ohne bestätigtes hypoglykämisches Ereignis und Gewichtszunahme über 3,0 %) und die Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen zu zeigen. Der RCT wurde entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant und ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

### **Darstellung der Ergebnisse:**

Die Ergebnisse der Studie wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 95%-KI und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests mit 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. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall berechnet und der p-Wert zum Test auf einen Unterschied zur Beschreibung der Signifikanz angegeben. In das zugrundeliegende ANCOVA-Modell wurde der Faktor Behandlungsarm und der Wert der Variablen zu Studienbeginn als Kovariate aufgenommen. Für binäre Variablen wurde zur Beschreibung des Auftretens eines Ereignisses das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) als Risikoschätzer angegeben. Das OR wurde dabei basierend auf einem logistischen Regressionsmodell berechnet. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet werden, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm der HbA1c-Wert zu Studienbeginn als Kovariate in das Modell aufgenommen. Der Vergleich von (jährlichen) Raten erfolgte über Rate Ratios, die basierend auf der Negativ-Binomialregression mit dem Faktor Behandlungsarm und HbA1c-Wert zu Studienbeginn als Kovariate geschätzt wurden.

Sofern nicht anders angegeben, entstammen alle in Modul 4 dargestellten Ergebnisse den Zusatzanalysen zur BENEFIT-Studie (siehe Modul 5).

### **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<sup>4</sup> 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<sup>5</sup> 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<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Dies ist nicht zutreffend, da nur eine Studie (RCT) zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin + Glimperid im Vergleich zu NPH-Insulin + Glimperid vorliegt.

---

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen basierend auf der Per-Protokoll-Population durchgeführt und im Studienbericht berichtet. Die Sensitivitätsanalysen unterstützen die Aussagen, die basierend auf den Analysen des Full-Analysis-Sets getroffen wurden.

Da keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, wurden in diesem Kontext auch keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Im Prüfplan der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen BENEFIT-Studie waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte (soweit sinnvoll) in den folgenden post hoc definierten Subgruppen analysiert und dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Krankheitsschwere (HbA1c zu Studienbeginn > 8 %; HbA1c zu Studienbeginn ≤ 8 %)
- BMI (< 30 kg/m<sup>2</sup>; ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Zentrum

Die Begründung der gewählten Trennpunkte für Alter, Krankheitsschwere und BMI findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Eine Subgruppenanalyse nach Land ist nicht angezeigt, da es sich bei der BENEFIT-Studie um eine Studie an ausschließlich deutschen Zentren handelt.

Subgruppenanalysen für kategorielle Variablen wurden nur durchgeführt, wenn dies basierend auf der Anzahl an Ereignissen auf Ebene der gesamten zu analysierenden Subpopulation als sinnvoll angesehen wurde bzw. die Anzahl der Ereignisse als ausreichend für die Anpassung der den Analysen zugrundeliegenden Modellen angesehen wurde. Auf Subgruppenanalysen verzichtet wurde daher für die relevanten unerwünschten Ereignisse, da diese nur sehr selten auftraten. Zudem wurde auf die Darstellung der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere in der dargestellten Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c ≥ 7,5 % zu Studienbeginn verzichtet, da dieses Patientenkollektiv bereits bezüglich seiner Krankheitsschwere definiert ist.

Die für das Dossier angefertigten Subgruppenanalysen wurden ebenfalls nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Für kategorielle Variablen wurde(n) die bzw. der Risikoschätzer (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Rate Ratio) und zugehöriges 95%-KI sowie der

dazugehörige p-Wert angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz und der Standardfehler berechnet und ebenfalls der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz angegeben.

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm  $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenvariable}$  erweitert. Ein p-Wert  $< 0,2$  zeigt einen Hinweis auf Interaktion an, ein p-Wert  $< 0,05$  einen Beleg.

Die Subgruppenanalysen nach Zentrum beschränken sich auf die Angabe der Interaktionstests. Auf eine Darstellung der Effektschätzer für die einzelnen Zentren wird verzichtet, da die pro Zentrum verfügbare Anzahl eingeschlossener Patienten keine Basis für valide Aussagen bietet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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<sup>11</sup>.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

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

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

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>12</sup> 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.

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) <sup>a</sup>	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<b>Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien</b>					
keine					
<b>Pharmakokinetik/Pharmakodynamikstudien</b>					
keine					
<b>Placebokontrollierte Studien</b>					
LAF237A1302	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Glimepirid Placebo 2x täglich + Glimepirid
LAF237A2305	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg + Glimepirid Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Glimepirid Placebo + Glimepirid
LAF237A23150	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich oder Vildagliptin 50 mg + SU Placebo 2x täglich oder Placebo + SU
LAF237A23154	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 1x täglich + Glimepirid Placebo 1x täglich + Glimepirid
<b>Aktiv kontrollierte Studien</b>					
LAF237ADE08 BENEFIT	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg + Glimepirid NPH- Insulin + Glimepirid
a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte in den Abschnitten 2.7.3, 2.7.4, 5.2 und 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 15. November 2014 ab.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
<b>Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien</b>	
Keine	
<b>Pharmakokinetik/Pharmakodynamikstudien</b>	
Keine	
<b>Placebokontrollierte Studien</b>	
LAF237A1302	Andere Vergleichstherapie (Placebo)
LAF237A2305	Andere Vergleichstherapie (Placebo)
LAF237A23150	Andere Vergleichstherapie (Placebo)
LAF237A23154	Andere Vergleichstherapie (Placebo)
<b>Aktiv kontrollierte Studien</b>	
Keine	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

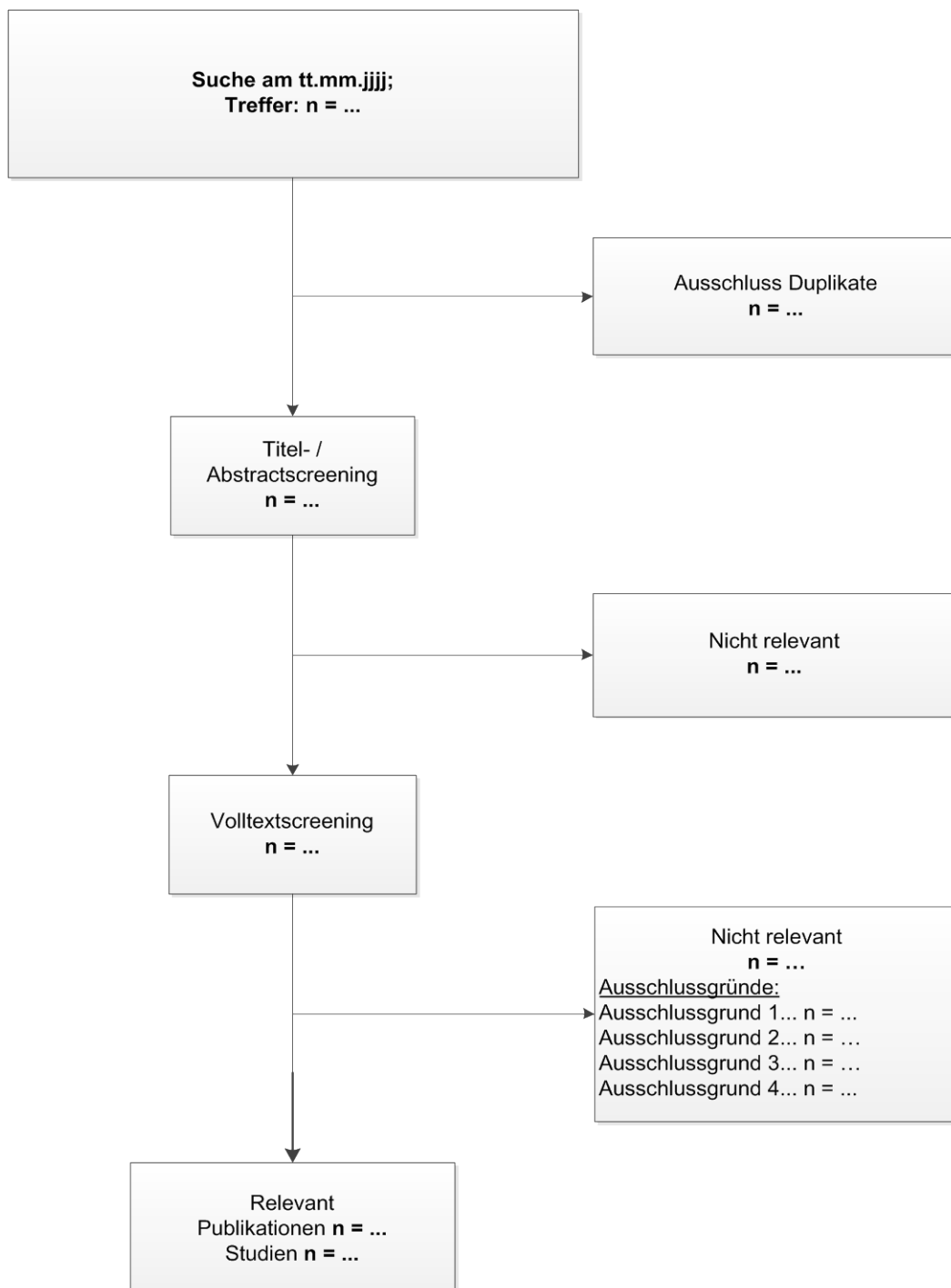
*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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.



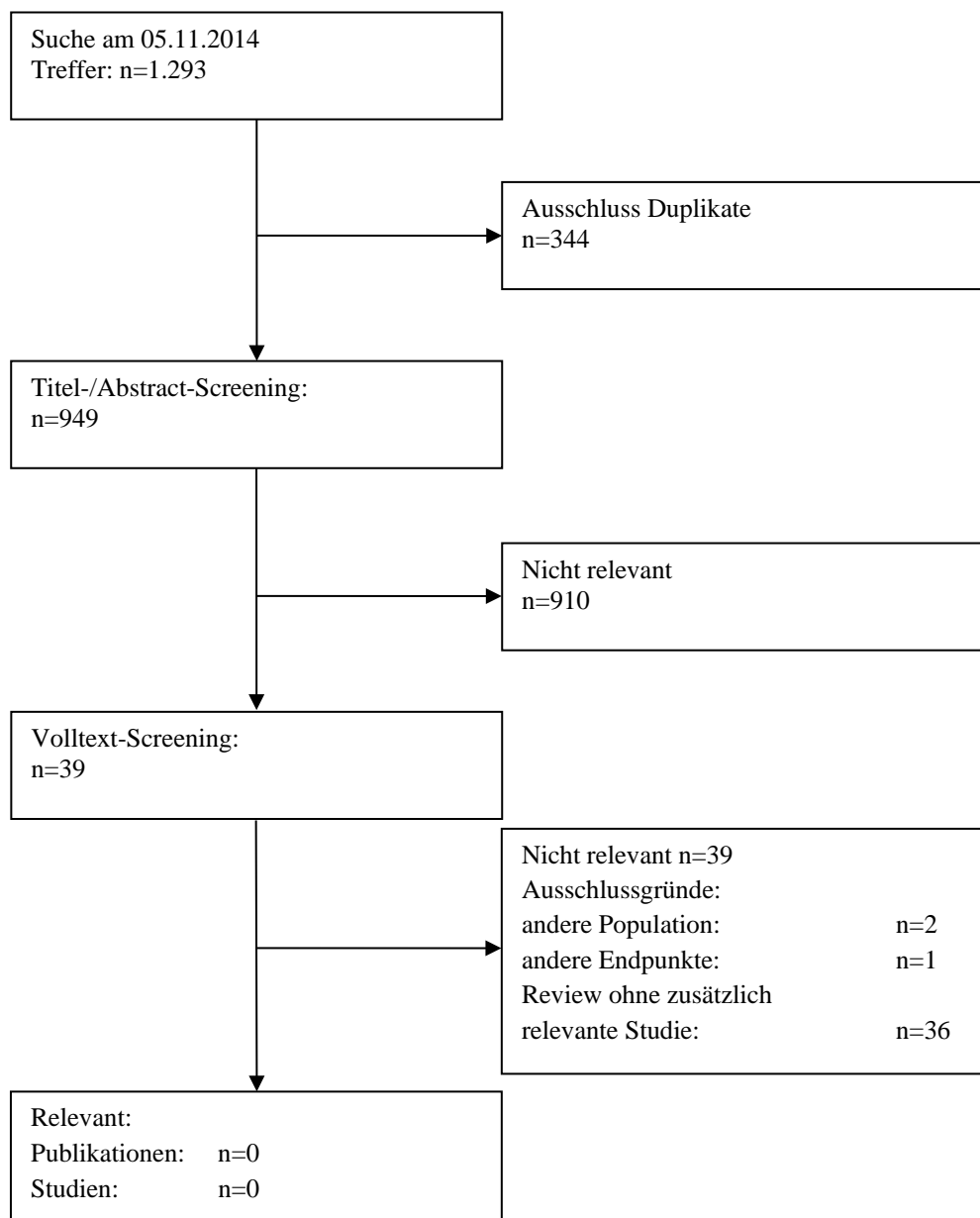


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
LAF237ADE08 BENEFIT	clinicaltrials.gov NCT01649466 (34) ICTRP 2012-001143-46 (35) EUCTR 2012-001143-46 (36) PharmNet 2012-001143-46 (37)	ja	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 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 28. Oktober 2014 ab.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
keine						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
LAF237A DE08 BENEFIT	nein	ja	nein	ja (38)	ja (34-37)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LAF237ADE08 BENEFIT	RCT, offen, Parallel-Gruppen	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Metformin-Kontraindikation oder -Intoleranz HbA1c $\geq$ 7,0 % bis $\leq$ 8,5 % Mindestens 12 Wochen mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt, davon mind. 4 Wochen mit Glimepirid	Vildagliptin + Glimepirid (n = 83) <sup>a</sup> NPH-Insulin + Glimepirid (n = 79)	Behandlung: 24 Wochen	Deutschland 08/2012 – 10/2013	Kombiniertes Endpunkt aus HbA1c, bestätigten Hypoglykämien und Körpergewicht (primär)  Bestätigte Hypoglykämien (coprimär)  Schwere Hypoglykämien <sup>b</sup>  Symptomatische Hypoglykämien  Kombiniertes Endpunkt aus HbA1c, bestätigten Hypoglykämien  Körpergewicht
a: In der Gesamtstudienpopulation, die der Auswertung zugrunde liegt (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde zwar randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen. b: Schwere Hypoglykämien traten in der Studie nicht auf						

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

Studie	Vildagliptin + Glimepirid	NPH-Insulin + Glimepirid	Insulin-Titration / Vorbehandlung
BENEFIT	Vildagliptin 50 mg, 1x täglich oral	NPH-Insulin, 1x täglich s.c.	Insulin-Startdosis 0,3 bis 0,4 I. E./kg Körpergewicht/Tag; zielwertbasierte Titration innerhalb der ersten 4 Wochen unter der Maßgabe der Vermeidung von Hypoglykämien
	+	+	
	Glimepirid 4 mg, 1x täglich; < 4 mg bei bestehender Intoleranz (maximal verträgliche Dosis)	Glimepirid 4 mg, 1x täglich; < 4 mg bei bestehender Intoleranz (maximal verträgliche Dosis)	Vorbehandlung: Sulfonylharnstoff für mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn, davon Glimepirid für mindestens 4 Wochen in der höchsten verträglichen Dosis bis maximal 4 mg

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

	N	Alter (Jahre)	Geschlecht	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HbA1c (%)	Erkrankungsdauer (Jahre)	SU-Vorbehandlung (Jahre)
		(MW ± SD)	w/m (%)	(MW ± SD)	(MW ± SD)	(MW ± SD)	(MW ± SD)
<b>BENEFIT</b>							
<b>Gesamtstudienpopulation (FAS)</b>							
Vildagliptin + Glimepirid	82	65,9 ± 9,76	43,9 / 56,1	29,8 ± 4,61	7,6 ± 0,47	7,4 ± 4,42	2,2 ± 1,65
NPH-Insulin + Glimepirid	79	67,6 ± 11,86	39,2 / 60,8	31,3 ± 5,16	7,7 ± 0,52	8,6 ± 5,85	3,0 ± 3,12
Total	161	66,7 ± 10,84	41,6 / 58,4	30,5 ± 4,93	7,6 ± 0,49	8,0 ± 5,19	2,6 ± 2,51
<b>Subpopulation (Patienten mit einem HbA1c ≥ 7,5 % zu Studienbeginn)</b>							
Vildagliptin + Glimepirid	52	64,7 ± 9,85	40,4 / 59,6	29,4 ± 4,36	7,9 ± 0,32	7,6 ± 4,66	2,3 ± 1,69
NPH-Insulin + Glimepirid	47	66,0 ± 12,63	40,4 / 59,6	31,0 ± 5,39	8,0 ± 0,42	8,2 ± 5,33	3,5 ± 3,67
Total	99	65,3 ± 11,22	40,4 / 59,6	30,2 ± 4,91	7,9 ± 0,38	7,9 ± 4,97	2,9 ± 2,86

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie zeigten sich kaum relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der gelisteten Patienten-Charakteristika. Patienten im Insulin-Arm waren lediglich etwas länger an Typ-2-Diabetes mellitus erkrankt sowie einige Monate länger mit Sulfonylharnstoffen vorbehandelt. Dies gilt dabei für die Auswertung der Gesamtstudienpopulation als auch der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7,5\%$  zu Studienbeginn.

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

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

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie war ein RCT zum Vergleich von Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid und wurde anhand der Kriterien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geplant und in Deutschland durchgeführt.

Vildagliptin wurde in der vorliegenden Studie gemäß Fachinformation in einer Dosierung von einmal täglich 50 mg eingesetzt (22). Als Einschlusskriterium wurde eine Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoffen von mindestens zwölf Wochen und zuletzt mit Glimperid für mindestens vier Wochen gefordert, ohne damit ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt zu haben. Die Dosierung von Glimperid sollte bei der höchsten verträglichen Dosis bis maximal 4 mg liegen. Dies entspricht der Fachinformation (39), wonach Dosen von mehr als 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern. Laut Fachinformation kann dann zusätzlich Insulin gegeben werden. Die Glimperid-Dosierung soll beibehalten und die Insulinbehandlung mit niedriger Dosis begonnen werden. In Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung soll die Insulin-Dosis schrittweise erhöht werden. Dementsprechend wurde die Glimperid-Dosis, die zu Studieneinschluss eingenommen wurde, in der Studie beibehalten. Als Insulin wurde unter Berücksichtigung der vom G-BA erfolgten Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie NPH-Insulin gewählt. Diese Wahl wird den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie gerecht, wonach die erste Interventionsstufe bei Versagen der oralen Therapie und Notwendigkeit einer Intervention mit einem Insulin die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie ohne kurzwirksame Insuline ist (21).

Die initiale Titrationsphase war mit vier Wochen angesetzt. In dieser Zeit sollte die Insulin-Dosis zielwertbasiert gesteigert werden. Zum Zeitpunkt der Studienplanung wurde durch die DDG ein Zielwertbereich des Nüchternblutglukose-Spiegels von 90 – 120 mg/dl empfohlen. Für die Studie wurde mit < 100 mg/dl ein Zielwert im mittleren Bereich der Empfehlungen festgelegt. Dieser Zielwert sollte ohne Auftreten von bedeutsamen Hypoglykämien angestrebt werden. Der angestrebte Spiegel liegt auch gemäß der aktuell gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie im Bereich des therapeutischen Zielkorridors (100 bis 125 mg/dl). Im weiteren Studienverlauf lagen mögliche Titrationschritte im Ermessen des Arztes. Die Titration sollte während der gesamten Studie laut Studienprotokoll explizit unter Maßgabe der Vermeidung von Hypoglykämien erfolgen. Dass die Titration auch mit entsprechender Vorsicht vorgenommen wurde, lässt sich an den applizierten durchschnittlichen Insulindosen erkennen. Im Mittel wurden pro Patient im Studienverlauf pro Tag 22,2 I. E. eingesetzt. Am Studienende lag die durchschnittliche Dosierung bei 24,1 I. E. Diese niedrigen Dosierungen des Insulins sind bei der Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angemessen und entsprechen der Empfehlung der Fachinformation. (40).

Eine Bewertung des Therapieerfolgs und ggf. eine weitere Eskalation bei Versagen der Basalinsulin-unterstützten oralen Therapie ist gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie erst nach drei bis sechs Monaten vorgesehen. Die hier dargestellte Studie im relevanten Anwendungsgebiet orientiert sich mit einer Studiendauer von 24 Wochen an diesen Empfehlungen zur Bewertung einer bestehenden Therapie.

Insgesamt entspricht die untersuchte Population in ihren demografischen Charakteristika der erkrankten Population in Deutschland (41). Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BENEFIT	ja	ja	nein	Nein	ja	Ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die BENEFIT-Studie insgesamt trotz offenen Studiendesigns als niedrig bewertet, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt, sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt werden können und die primären Endpunkte der Studie (HbA1c, bestätigte hypoglykämische Ereignisse, Körpergewicht) objektiv bewertbar sind, sodass ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse durch das offene Studiendesign relevant verzerrt sind.



### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Kombinierte Endpunkte <sup>1</sup>	HbA1c	Körpergewicht	Hypoglykämische Ereignisse <sup>2</sup>	Unerwünschte Ereignisse <sup>3</sup>
BENEFIT	ja	ja	ja	ja	ja	Ja
1: Erreichen des HbA1c-Zielwerts < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutglukose < 3,9 mmol/l bzw. < 71 mg/dl) und ohne Gewichtszunahme (mindestens 3,0 %) bzw. Erreichen des HbA1c-Zielwerts < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutglukose < 3,9 mmol/l bzw. < 71 mg/dl) 2: bestätigt, symptomatisch, bestätigt + symptomatisch (post-hoc definiert) 3: UE, SUE, Behandlungsabbrüche aufgrund von UE, relevante UE inkl. Hypoglykämien (post-hoc definiert)						

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Für die Analyse der Endpunkte wurden folgende Populationen herangezogen (die jeweils verwendete Analysepopulation ist in den Ergebnistabellen zu jedem Endpunkt spezifiziert):

**FAS** Das Full Analysis Set (FAS) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß dem Intent-to-treat-Prinzip wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert worden waren.

Alle Analysen zu Endpunkten der Wirksamkeit basieren auf dem FAS.

**SAF** Das Safety Set (SAF) beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob sie randomisiert wurden oder nicht. Die Patienten wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, deren Behandlung sie erhalten haben.

Alle Analysen zu Endpunkten der Sicherheit basieren auf dem SAF.

**HbA1c  
≥ 7,5 %** Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht einen HbA1c-Zielwert-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % vor. Die Therapiebedürftigkeit bei einem vorliegenden HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % ist individuell zu bewerten. Patienten mit einem HbA1c-Wert von 7,5 % und höher sind gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie außerhalb des Zielwertkorridors und sind behandlungsbedürftig. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde eine Analyse auf Basis ausschließlich der Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von 7,5 % und höher hatten.

**4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
BENEFIT	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. Folgende Ereignisse wurden analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>Inzidenz von Todesfällen zwischen der ersten Einnahme von Studienmedikation und dem Ende der Follow-Up-Phase.</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ 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
BENEFIT	niedrig	Nein	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der BENEFIT-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ trotz offenen Studiendesigns als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt werden. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und Todesfälle waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden. Es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Todesfälle gesamt – n (%)	0 (0,00)	1 (1,27)	-	0,32 [0,01; 7,77] 0,485	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,314
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-2-1					

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Todesfälle gesamt – n (%)	0 (0,00)	1 (2,13)	-	0,30 [0,01; 7,24] 0,460	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,312
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-2-1					

Im Endpunkt Mortalität zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es trat ein Todesfall in der Gruppe NPH-Insulin + Glimepirid auf. Die Todesursache war eine Sepsis. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde dabei nicht gesehen.

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.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da für die Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken. Der RCT wurde zudem entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant und ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

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.

**4.3.1.3.1.2 Kombinierte Endpunkte (HbA1c, Hypoglykämien, Körpergewicht) – RCT**

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht

Studie	Operationalisierung
BENEFIT	<p><b>HbA1c:</b> Der HbA1c-Wert reflektiert die mittleren Plasmaglukosespiegel der vorangegangenen acht bis zwölf Wochen. Gemessen wurde der HbA1c zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24. Für die Bestimmung des kombinierten Endpunktes wurde die letzte verfügbare Messung nach Studienbeginn verwendet.</p> <p><b>Hypoglykämie:</b> Die Patienten wurden zur Symptomatik einer Hypoglykämie geschult und angewiesen, bei Auftreten einer entsprechenden Symptomatik eine Blutglukose-Messung durchzuführen und das Ereignis zu dokumentieren (Blutglukose-Wert, weitere relevante Informationen, Zeitpunkt der Hypoglykämie in Relation zur letzten Einnahme der Studienmedikation und zur letzten Mahlzeit). Die Patienten sollten außerdem asymptomatische Plasmaglukose-Werte &lt; 71 mg/dl (&lt; 3,9 mmol/l) – entsprechend einem Vollblutglukose-Wert von &lt; 3,7 mmol/l – aus Routine-Blutglukose-Messung dokumentieren.</p> <p>Jedes hypoglykämische Ereignis, zu dem der Patient auftretende Symptome im Studientagebuch dokumentierte, wurde als symptomatisches hypoglykämisches Ereignis eingestuft.</p> <p>Von einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis ist auszugehen, wenn der Plasmaglukose-Wert unter 3,9 mM (71 mg/dl) lag.</p> <p><b>Körpergewicht:</b> Gemessen wurde das Körpergewicht zu Screening, Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24. Eine Gewichtszunahme war definiert als eine Zunahme des Körpergewichts um mindestens 3 %.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl Patienten, die den HbA1c-Zielwert &lt; 7,0 % bis Woche 24 erreicht haben.</li> <li>• Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien bis Woche 24.</li> <li>• Anzahl Patienten ohne Gewichtszunahme bis Woche 24.</li> <li>• Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert &lt; 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme &lt; 3,0 % erreicht haben (kombinierter Endpunkt 1).</li> <li>• Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert &lt; 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben (kombinierter Endpunkt 2).</li> </ul>

*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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht 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
BENEFIT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für die kombinierten Endpunkte wurde in der Studie BENEFIT als niedrig eingeschätzt, da es sich um aus objektiv bewertbaren Komponenten bestehende Endpunkte handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, und auch das Verzerrungspotenzial in den Einzelkomponenten wurde als niedrig eingestuft.

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 4-23: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 % – n (%)	40 (48,78)	48 (60,76)	0,56 [0,29; 1,08] 0,083	0,80 [0,60; 1,07] 0,130	-0,12 [-0,27; 0,03] 0,124
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien – n (%)	71 (86,59)	56 (70,89)	2,67 [1,20; 5,96] 0,016	1,22 [1,04; 1,44] 0,017	0,16 [0,03; 0,28] 0,013
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3 % – n (%)	73 (89,02)	61 (77,22)	2,31 [0,93; 5,71] 0,071	1,15 [1,00; 1,33] 0,049	0,12 [0,00; 0,23] 0,043
<b>Anzahl Patienten, die den kombinierten Endpunkt 1 erreicht haben<sup>b</sup></b>	29 (35,37)	27 (34,18)	1,02 [0,52; 1,97] 0,965	1,03 [0,68; 1,58] 0,874	0,01 [-0,14; 0,16] 0,874
<b>Anzahl Patienten, die den kombinierten Endpunkt 2 erreicht haben<sup>c</sup></b>	31 (37,80)	32 (40,51)	0,85 [0,44; 1,63] 0,623	0,93 [0,63; 1,37] 0,726	-0,03 [-0,18; 0,12] 0,725
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme < 3,0 % erreicht haben.					
c: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-3-1					



Tabelle 4-24: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, Hypoglykämie und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq 7,5$ %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 % – n (%)	21 (40,38)	25 (53,19)	0,52 [0,23; 1,20] 0,125	0,76 [0,50; 1,16] 0,204	-0,13 [-0,32; 0,07] 0,199
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien – n (%)	47 (90,38)	33 (70,21)	3,98 [1,30; 12,20] 0,016	1,29 [1,05; 1,58] 0,016	0,20 [0,05; 0,36] 0,010
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3 % – n (%)	44 (84,62)	37 (78,72)	1,03 [0,32; 3,32] 0,963	1,07 [0,89; 1,30] 0,453	0,06 [-0,09; 0,21] 0,449
<b>Anzahl Patienten, die den kombinierten Endpunkt 1 erreicht haben<sup>b</sup></b>	16 (30,77)	15 (31,91)	0,83 [0,34; 2,02] 0,689	0,96 [0,54; 1,73] 0,902	-0,01 [-0,19; 0,17] 0,902
<b>Anzahl Patienten, die den kombinierten Endpunkt 2 erreicht haben<sup>c</sup></b>	17 (32,69)	15 (31,91)	0,94 [0,39; 2,23] 0,886	1,02 [0,58; 1,81] 0,934	0,01 [-0,18; 0,19] 0,934
<p>a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.</p> <p>b: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert &lt; 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme &lt; 3,0 % erreicht haben.</p> <p>c: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert &lt; 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben.</p> <p>Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-3-1</p>					

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation sind für beide kombinierten Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten. Der Anteil an Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie, bzw. ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme < 3,0 %, erreicht hat, ist in beiden Gruppen ähnlich. Unter einer Behandlung mit Vildagliptin + Glimepirid ist aber ein signifikant höherer Anteil an Patienten frei von Hypoglykämien (beobachtet in der Gesamtpopulation und in der Subpopulation mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  %) und nimmt weniger als 3 % an Körpergewicht zu (beobachtet in der Gesamtpopulation).

*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.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da für die Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken. Der RCT wurde zudem entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant und ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

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.

#### **4.3.1.3.1.3 HbA1c – RCT**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt „HbA1c“

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
BENEFIT	Der HbA1c-Wert reflektiert die mittleren Plasmaglukosespiegel der vorangegangenen acht bis zwölf Wochen. Gemessen wurde der HbA1c zu Screening, Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24.  Folgende Analysen wurden durchgeführt und hier berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis zu Woche 24</li> </ul>

*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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HbA1c 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
BENEFIT	niedrig	nein	ja	ja	Ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der BENEFIT-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HbA1c trotz offenen Studiendesigns als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiven Endpunkt handelt, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden.

*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 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
HbA1c – N'	80	77		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,61 (0,05)	7,66 (0,06)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,50 (0,09)	-0,79 (0,09)	0,29 [0,04; 0,55]	0,024
N': Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Werte zu Studienbeginn oder später können im Modell nicht berücksichtigt werden).				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-4-1				

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
HbA1c – N'	51	45		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,88 (0,04)	7,99 (0,06)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,58 (0,12)	-0,94 (0,13)	0,36 [-0,01; 0,72]	0,054
N': Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Werte zu Studienbeginn oder später können im Modell nicht berücksichtigt werden).				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-4-1				

Die Darstellung der HbA1c-Werte dient ausschließlich der Bewertung der Ergebnisse zu den hypoglykämischen Ereignissen.

Die HbA1c-Senkung im Vergleich zu Studienbeginn war unter Insulin + Glimepirid ausgeprägter als unter Vildagliptin + Glimepirid. Der Unterschied war in der Gesamtpopulation zwar statistisch signifikant, liegt aber unter der Schwelle von 0,3 %, die in der EMA-Guideline als klinisch relevant angegeben wird (20). In der Subpopulation war keine statistische Signifikanz zu verzeichnen.

Die maximale beobachtete Differenz zwischen den HbA1c-Kurven im Zeitverlauf betrug 0,26 in der Gesamtpopulation bzw. 0,28 in der Subpopulation (s. auch Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3). Die Differenz lag damit unter der Schwelle von 0,3, die in der EMA-Guideline als klinisch relevant angegeben wird (20). Beide Behandlungen senkten den HbA1c im Vergleich zu Studienbeginn deutlich. Patienten beider Behandlungsgruppen erreichten zum Ende der Studie den Zielwertkorridor, wie er von der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlen wird.

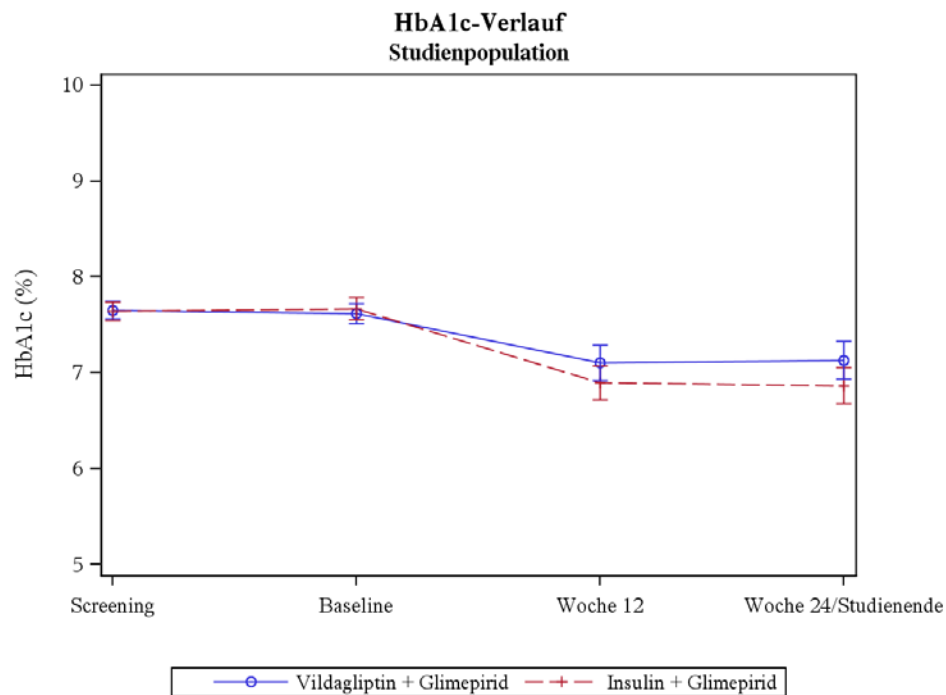


Abbildung 4-2: HbA1c-Verlauf über 24 Wochen (Gesamtpopulation)

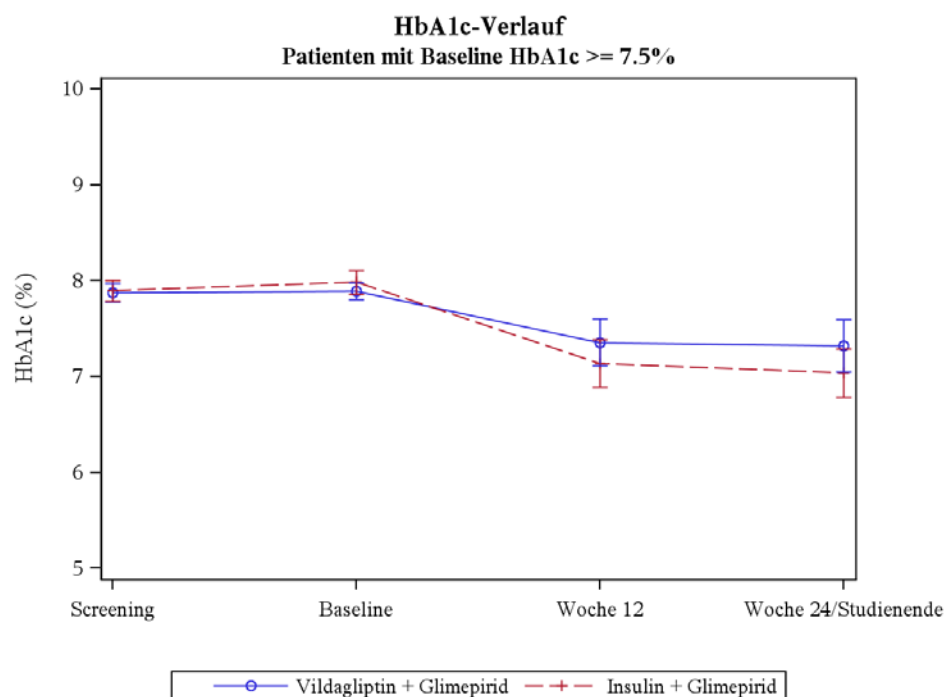


Abbildung 4-3: HbA1c-Verlauf über 24 Wochen (Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

*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.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da für die Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken. Der RCT wurde zudem entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant und ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

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.

#### 4.3.1.3.1.4 Hypoglykämische Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt „Hypoglykämische Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
BENEFIT	<p>Die Patienten wurden zur Symptomatik einer Hypoglykämie geschult und angewiesen, bei Auftreten einer entsprechenden Symptomatik eine Blutglukose-Messung durchzuführen und das Ereignis zu dokumentieren (Blutglukose-Wert, weitere relevante Informationen, Zeitpunkt der Hypoglykämie in Relation zur letzten Einnahme der Studienmedikation und zur letzten Mahlzeit). Die Patienten sollten außerdem asymptomatische Plasmaglukose-Werte &lt; 71 mg/dl (&lt; 3,9 mmol/l) – entsprechend einem Vollblutglukose-Wert von &lt; 3,7 mmol/l – aus Routine-Blutglukose-Messung dokumentieren.</p> <p>Jedes hypoglykämische Ereignis, zu dem der Patient auftretende Symptome im Studientagebuch dokumentierte, wurde als symptomatisches hypoglykämisches Ereignis eingestuft.</p> <p>Von einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis ist auszugehen, wenn der Plasmaglukose-Wert unter 3,9 mM (71 mg/dl) lag.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von bestätigten hypoglykämischen Ereignissen.</li> <li>• Inzidenz von symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen.</li> <li>• Inzidenz von hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind.</li> <li>• Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen.</li> <li>• Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen.</li> <li>• Jährliche Rate an hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind.</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „Bestätigte hypoglykämische Ereignisse“ und „Bestätigte symptomatische hypoglykämische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Häufigkeiten und jährliche Rate)

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Häufigkeiten und jährliche Rate)

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der BENEFIT-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt der bestätigten hypoglykämischen Ereignisse (Häufigkeiten und jährliche Rate) trotz offenen Studiendesigns als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiven Endpunkt handelt, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt werden. Die Kriterien für ein (bestätigtes) hypoglykämisches Ereignis waren a priori im Prüfplan definiert. Daher ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen.

In der BENEFIT-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt der symptomatischen hypoglykämischen Ereignisse (Häufigkeiten und jährliche Rate) als hoch bewertet, da es sich um einen vom nicht verblindeten Patienten subjektiv eingeschätzten Endpunkt handelt, auch wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt werden konnten.



Bestätigte symptomatische Hypoglykämien ergeben sich als eine Schnittmenge der bestätigten und der symptomatischen Hypoglykämien. Das Verzerrungspotential kann analog der bestätigten Hypoglykämien als niedrig eingestuft werden, da dieselben Kriterien hinsichtlich der Definition und Erfassung gelten.

*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 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Hypoglykämische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N = 82)	Insulin + Glimepirid (N = 79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Von Studienbeginn bis Woche 24</b>					
Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen – n (%)	11 (13,41)	23 (29,11)	0,37 [0,17; 0,83] 0,016	0,46 [0,24; 0,88] 0,019	-0,16 [-0,28; -0,03] 0,013
Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen – n (%)	7 (8,54)	13 (16,46)	0,47 [0,18; 1,25] 0,132	0,52 [0,22; 1,23] 0,137	-0,08 [-0,18; 0,02] 0,127
Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind – n (%)	6 (7,32)	11 (13,92)	0,49 [0,17; 1,40] 0,182	0,53 [0,20; 1,35] 0,182	-0,07 [-0,16; 0,03] 0,172
<b>Von Woche 5 bis Woche 24</b>					
Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen – n (%)	6 (7,50)	19 (25,33)	0,24 [0,09; 0,64] 0,004	0,30 [0,13; 0,70] 0,006	-0,18 [-0,29; -0,06] 0,002
Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen – n (%)	4 (5,00)	9 (12,00)	0,39 [0,11; 1,33] 0,133	0,42 [0,13; 1,30] 0,131	-0,07 [-0,16; 0,02] 0,118
Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind – n (%)	3 (3,75)	9 (12,00)	0,29 [0,08; 1,12] 0,072	0,31 [0,09; 1,11] 0,072	-0,08 [-0,17; 0,00] 0,056
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabellen A-5-1 und A-5-2					

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N = 82)	Insulin + Glimepirid (N = 79)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Von Studienbeginn bis Woche 24</b>				
Hypoglykämische Ereignisse – N'	82	79		
Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse [95%-KI]	1,30 [0,59; 2,87]	5,40 [2,51; 11,61]	0,24 [0,08; 0,77]	0,016
Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse [95%-KI]	0,50 [0,19; 1,30]	1,93 [0,80; 4,70]	0,26 [0,07; 0,98]	0,047
Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind [95%-KI]	0,46 [0,16; 1,33]	1,79 [0,66; 4,85]	0,26 [0,06; 1,14]	0,074
<b>Von Woche 5 bis Woche 24</b>				
Hypoglykämische Ereignisse – N'	80	75		
Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse [95%-KI]	1,12 [0,42; 2,98]	5,56 [2,13; 14,51]	0,20 [0,05; 0,88]	0,033
Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse [95%-KI]	0,31 [0,09; 1,11]	1,85 [0,58; 5,93]	0,17 [0,03; 1,04]	0,055
Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind [95%-KI]	0,26 [0,07; 1,03]	1,82 [0,54; 6,16]	0,15 [0,02; 1,02]	0,052
N': Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Werte zu Studienbeginn oder später können im Modell nicht berücksichtigt werden).				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabellen A-5-3 und A-5-4				

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Hypoglykämische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N = 52)	Insulin + Glimepirid (N = 47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Von Studienbeginn bis Woche 24</b>					
Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen – n (%)	5 (9,62)	14 (29,79)	0,25 [0,08; 0,77] 0,016	0,32 [0,13; 0,83] 0,019	-0,20 [-0,36; -0,05] 0,010
Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen – n (%)	5 (9,62)	8 (17,02)	0,49 [0,15; 1,64] 0,249	0,56 [0,20; 1,61] 0,284	-0,07 [-0,21; 0,06] 0,279
Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind – n (%)	4 (7,69)	7 (14,89)	0,47 [0,13; 1,73] 0,255	0,52 [0,16; 1,65] 0,266	-0,07 [-0,20; 0,05] 0,259
<b>Von Woche 5 bis Woche 24</b>					
Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen – n (%)	1 (1,96)	12 (27,91)	0,05 [0,01; 0,44] 0,006	0,07 [0,01; 0,52] 0,009	-0,26 [-0,40; -0,12] <0,001
Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen – n (%)	2 (3,92)	7 (16,28)	0,21 [0,04; 1,07] 0,059	0,24 [0,05; 1,10] 0,066	-0,12 [-0,25; -0,00] 0,048
Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind – n (%)	1 (1,96)	7 (16,28)	0,10 [0,01; 0,89] 0,039	0,12 [0,02; 0,94] 0,044	-0,14 [-0,26; -0,03] 0,016
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabellen B-5-1 und B-5-2					

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

<b>BENEFIT (HbA1c <math>\geq</math> 7,5 %)</b>	<b>Behandlungsgruppen</b>		<b>Vergleich Vildagliptin vs. Insulin</b>	
	<b>Vildagliptin + Glimepirid (N = 52)</b>	<b>Insulin + Glimepirid (N = 47)</b>	<b>Rate Ratio [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Von Studienbeginn bis Woche 24</b>				
Hypoglykämische Ereignisse – N'	52	47		
Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse [95%-KI]	0,40 [0,14; 1,15]	4,86 [2,06; 11,46]	0,08 [0,02; 0,33]	<0,001
Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse [95%-KI]	0,31 [0,09; 1,02]	2,32 [0,84; 6,36]	0,13 [0,03; 0,67]	0,014
Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind [95%-KI]	0,27 [0,07; 1,00]	2,08 [0,68; 6,39]	0,13 [0,02; 0,76]	0,024
<b>Von Woche 5 bis Woche 24</b>				
Hypoglykämische Ereignisse – N'	51	43		
Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse [95%-KI]	0,06 [0,01; 0,51]	5,06 [1,96; 13,04]	0,01 [0,00; 0,12]	<0,001
Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse [95%-KI]	0,10 [0,02; 0,59]	2,39 [0,76; 7,48]	0,04 [0,00; 0,37]	0,004
Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind [95%-KI]	0,06 [0,01; 0,52]	2,19 [0,69; 6,90]	0,03 [0,00; 0,32]	0,004
N': Anzahl der Patienten im Modell (Patienten ohne Werte zu Studienbeginn oder später können im Modell nicht berücksichtigt werden).				
Schwere Hypoglykämien traten in der Studie nicht auf.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabellen B-5-3 und B-5-4				

Unter Hypoglykämien werden zu niedrige Blutzuckerwerte (Unterzuckerung) verstanden. Sie sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder Benommenheit, Verwirrung und Sprachprobleme. Sie können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar Tod führen (3-5). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (6-14), Demenz (15) und Krampfanfälle (4). Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (16). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem

erheblichen Risiko behaftet (17). Eine Studie zur Unfallhäufigkeit konnte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Unfallrisiko herstellen (18). Hypoglykämien können zudem bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit führen (19). Bei älteren Patienten kann es zum Verlust der Eigenständigkeit kommen (s. auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Eine Senkung der Hypoglykämie-Häufigkeit hat damit unmittelbare Relevanz für die Patienten.

Unter einer Behandlung mit Vildagliptin + Glimepirid erfährt ein signifikant geringerer Anteil an Patienten eine bestätigte Hypoglykämie (Gesamtpopulation und Subpopulation  $\text{HbA1c} \geq 7,5 \%$ ). Schwere Hypoglykämien traten im Studienverlauf nicht auf.

Um auszuschließen, dass die Titrationsphase der ersten vier Wochen dieses Ergebnis übermäßig beeinflusst, wurde eine Analyse unter Ausklammerung von hypoglykämischen Ereignissen während der initialen Titrationsphase durchgeführt. Diese Analyse kommt zu dem gleichen Ergebnis und zeigt ein signifikant geringeres Risiko für bestätigte hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin + Glimepirid im Vergleich zu Insulin + Glimepirid (Gesamtpopulation und Subpopulation  $\text{HbA1c} \geq 7,5 \%$ ).

Um dem mehrfachen Auftreten von Hypoglykämien bei einzelnen Patienten Rechnung zu tragen, wurde zudem die Rate hypoglykämischer Ereignisse betrachtet. Diese gibt die Belastung der Patienten am besten wieder, da sie im Gegensatz zur Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien auch mehrfach auftretende Hypoglykämien bei einem Patienten berücksichtigt. Hier bestätigt sich sowohl für die gesamte Studiendauer als auch unter Ausklammerung der Titrationsphase, dass unter Vildagliptin + Glimepirid signifikant weniger bestätigte hypoglykämische Ereignisse als unter Insulin + Glimepirid auftreten (Gesamtpopulation und Subpopulation  $\text{HbA1c} \geq 7,5 \%$ ).

Werden symptomatische hypoglykämische Ereignisse betrachtet, so ist Vildagliptin zwar hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Hypoglykämien nicht signifikant überlegen, die jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse zeigt jedoch, dass unter Vildagliptin + Glimepirid signifikant weniger solcher Ereignisse auftreten. Lediglich bei der Analyse der Ereignisse nach Titration kann in der Gesamtpopulation nur von einer tendenziellen Überlegenheit gesprochen werden. In der Subpopulation bleibt für diesen Zeitraum ein signifikanter Vorteil bestehen.

Für den Anteil an Patienten mit einem hypoglykämischen Ereignis, das symptomatisch und bestätigt ist, konnte über die gesamte Studiendauer kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Wird aber ausschließlich die Phase nach Titration betrachtet, ist die Behandlung mit Vildagliptin + Glimepirid tendenziell (Gesamtpopulation) bzw. signifikant (Subpopulation  $\text{HbA1c} \geq 7,5 \%$ ) überlegen.

Die Rate der hypoglykämischen Ereignisse, die sowohl symptomatisch als auch bestätigt sind, ist bei Behandlung mit Vildagliptin + Glimepirid tendenziell (Gesamtpopulation) bzw. signifikant (Subpopulation  $\text{HbA1c} \geq 7,5 \%$ ) niedriger. Das gilt unabhängig davon, ob die gesamte Studiendauer oder ausschließlich die Zeit nach der initialen Titration betrachtet wurde. Der Unterschied im Auftreten der Hypoglykämien ergibt sich also nicht aus der

Titration des Insulins. Die Titration sollte außerdem während der gesamten Studie laut Studienprotokoll explizit unter Maßgabe der Vermeidung von Hypoglykämien erfolgen. Dass die Titration auch mit entsprechender Vorsicht vorgenommen wurde, lässt sich an den applizierten durchschnittlichen Insulindosen erkennen. Im Mittel wurden pro Patient im Studienverlauf pro Tag 22,2 I. E. eingesetzt. Am Studienende lag die durchschnittliche Dosierung bei 24,1 I. E. Diese niedrigen Dosierungen des Insulins sind bei der Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angemessen und entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (40).

*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.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid vorliegen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da für die Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken. Der RCT wurde zudem entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant und ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

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.
---

**4.3.1.3.1.5 Körpergewicht – 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 von Endpunkt „Körpergewicht“

Studie	Operationalisierung
BENEFIT	Gemessen wurde das Körpergewicht zu Screening, Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24.  Folgende Analysen wurden durchgeführt und hier berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis zu Woche 24.</li> </ul>

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 „Körpergewicht“ 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
BENEFIT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der BENEFIT-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Körpergewicht“ trotz offenen Studiendesigns als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiven Endpunkt handelt, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt werden.

*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 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation)

<b>BENEFIT (FAS)</b>	<b>Behandlungsgruppen</b>		<b>Vergleich Vildagliptin vs. Insulin</b>	
	<b>Vildagliptin + Glimepirid (N=82)</b>	<b>Insulin + Glimepirid (N=79)</b>	<b>Differenz [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Körpergewicht – N'	81	79		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	85,59 (1,68)	89,59 (1,78)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,59 (0,55)	-0,12 (0,55)	-0,47 [-1,68; 0,73]	0,437
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-6-1				

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

<b>BENEFIT (HbA1c <math>\geq</math> 7,5 %)</b>	<b>Behandlungsgruppen</b>		<b>Vergleich Vildagliptin vs. Insulin</b>	
	<b>Vildagliptin + Glimepirid (N=52)</b>	<b>Insulin + Glimepirid (N=47)</b>	<b>Differenz [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Körpergewicht – N'	52	47		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	84,25 (2,24)	88,96 (2,31)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,34 (0,66)	0,07 (0,67)	-0,41 [-2,01; 1,19]	0,613
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-6-1				

Die beiden Behandlungsgruppen sind hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts nicht signifikant unterschiedlich.

*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.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da für die Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken. Der RCT wurde zudem entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant und ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

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.

#### 4.3.1.3.1.6 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 4-40: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erhoben. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE).</li> <li>• Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).</li> <li>• Inzidenz von Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen.</li> <li>• Inzidenz von relevanten unerwünschten Ereignissen.</li> </ul> <p>Als „relevant“ wurden solche Ereignisse definiert, die im Risk-Management-Plan als identifizierte oder potenzielle Risiken gelistet sind (siehe Angaben zum Risk-Management-Plan in Modul 3).</p>

*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 „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
BENEFIT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der BENEFIT-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ trotz offenen Studiendesigns als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich ist und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Patienten mit UE – n (%)	48 (58,54)	49 (62,03)	0,86 [0,46; 1,63] 0,651	0,94 [0,73; 1,21] 0,651	-0,03 [-0,19; 0,12] 0,651
Patienten mit SUE – n (%)	11 (13,41)	6 (7,59)	1,88 [0,66; 5,37] 0,235	1,77 [0,69; 4,55] 0,238	0,06 [-0,04; 0,15] 0,225
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führen – n (%)	5 (6,10)	1 (1,27)	5,06 [0,58; 44,36] 0,143	4,82 [0,58; 40,32] 0,147	0,05 [-0,01; 0,11] 0,099
Patienten mit relevanten UE – n (%)					
• Transaminase-Er- höhung / Medi- kamenten-induzierte Leberschädigung	1 (1,22)	1 (1,27)	0,96 [0,06; 15,66] 0,979	0,96 [0,06; 15,14] 0,979	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,979
• Angioödem	5 (6,10)	1 (1,27)	5,06 [0,58; 44,36] 0,143	4,82 [0,58; 40,32] 0,147	0,05 [-0,01; 0,11] 0,099
• Akute Pankreatitis	1 (1,22)	0 (0,00)	-	2,89 [0,12; 69,94] 0,514	0,01 [-0,01; 0,04] 0,314
• Hautläsionen	3 (3,66)	7 (8,86)	0,39 [0,10; 1,57] 0,185	0,41 [0,11; 1,54] 0,188	-0,05 [-0,13; 0,02] 0,172
• Hypoglykämien	12 (14,63)	23 (29,11)	0,42 [0,19; 0,91] 0,028	0,50 [0,27; 0,94] 0,031	-0,14 [-0,27; -0,02] 0,024
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabellen A-7-1 und A-7-2					

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Patienten mit UE – n (%)	32 (61,54)	27 (57,45)	1,19 [0,53; 2,65] 0,679	1,07 [0,77; 1,49] 0,680	0,04 [-0,15; 0,23] 0,679
Patienten mit SUE – n (%)	7 (13,46)	5 (10,64)	1,31 [0,38; 4,44] 0,668	1,27 [0,43; 3,72] 0,669	0,03 [-0,10; 0,16] 0,665
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führen – n (%)	3 (5,77)	1 (2,13)	2,82 [0,28; 28,05] 0,377	2,71 [0,29; 25,18] 0,380	0,04 [-0,04; 0,11] 0,345
Patienten mit relevanten UE – n (%)					
• Transaminase-Er- höhung und Medi- kamenten-induzierte Leberschädigung	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
• Angioödeme	2 (3,85)	0 (0,00)	-	4,53 [0,22; 91,97] 0,326	0,04 [-0,01; 0,09] 0,149
• Akute Pankreatitis	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
• Hautläsionen	2 (3,85)	4 (8,51)	0,43 [0,08; 2,46] 0,343	0,45 [0,09; 2,36] 0,346	-0,05 [-0,14; 0,05] 0,338
• Hypoglykämien	6 (11,54)	14 (29,79)	0,31 [0,11; 0,88] 0,029	0,39 [0,16; 0,93] 0,033	-0,18 [-0,34; -0,03] 0,023
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabellen B-7-1 und B-7-2					

Unter der Behandlung mit Vildagliptin + Glimepirid treten bei einem signifikant geringeren Anteil an Patienten Hypoglykämien auf, die die Kriterien eines unerwünschten Ereignisses erfüllen (Gesamtpopulation und Subpopulation HbA1c  $\geq$  7,5 %). Darüber hinaus konnten bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

*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.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da für die Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunktes keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.*

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte in Subgruppen analysiert und dargestellt. Im Prüfplan der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen BENEFIT-Studie waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Alle Subgruppen wurden post-hoc geplant und durchgeführt.

Folgende Subgruppenanalysen werden dargestellt:

- Subgruppenanalysen nach Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre).
- Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich/weiblich).
- Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere (HbA1c zu Studienbeginn > 8,0 %; HbA1c zu Studienbeginn ≤ 8,0 %).  
Der Trennpunkt wurde bei 8,0 % gesetzt, da die Fallzahlen in den oberen Segmenten bei einem Trennpunkt von 8,5 % oder höher sehr klein werden und ein Vergleich der Gruppen damit zunehmend an Aussagekraft verliert. Ein Trennpunkt unterhalb 8,0 % wurde wegen der im Dossier ohnehin betrachteten Subpopulation von Patienten mit einem HbA1c ≥ 7,5 % nicht gewählt.
- Subgruppenanalysen nach BMI (< 30 kg/m<sup>2</sup>; ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).  
Der Trennpunkt für den Parameter BMI wurde bei 30 kg/m<sup>2</sup> gewählt, da dieser Wert gemäß der aktuellen Definition der WHO die Schwelle zur Adipositas darstellt (42).
- Subgruppenanalysen nach Zentrum.  
Die Darstellung von Zentrumseffekten erfolgt ausschließlich anhand der Interaktionstests (s. Abschnitt 4.2.5.5).

#### **4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT**

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen war eine Analyse der Mortalität in den Subgruppen nicht zielführend.

#### 4.3.1.3.2.2 Kombinierte Endpunkte (HbA1c, hypoglykämische Ereignisse, Körpergewicht) – RCT

##### 4.3.1.3.2.2.1 Kombinierte Endpunkte (HbA1c, hypoglykämische Ereignisse, Körpergewicht) nach Alter – RCT

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,943		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	16/35 (45,71)	18/30 (60,00)	0,58 [0,21; 1,60] 0,293	0,76 [0,48; 1,21] 0,251	-0,14 [-0,38; 0,10] 0,245
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	24/47 (51,06)	30/49 (61,22)	0,55 [0,23; 1,30] 0,172	0,83 [0,58; 1,19] 0,320	-0,10 [-0,30; 0,10] 0,313
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,680		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	31/35 (88,57)	21/30 (70,00)	3,30 [0,90; 12,13] 0,073	1,27 [0,97; 1,65] 0,079	0,19 [-0,01; 0,38] 0,062
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	40/47 (85,11)	35/49 (71,43)	2,33 [0,84; 6,46] 0,105	1,19 [0,96; 1,48] 0,108	0,14 [-0,03; 0,30] 0,099
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,120		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	29/35 (82,86)	25/30 (83,33)	1,03 [0,27; 3,99] 0,966	0,99 [0,80; 1,24] 0,959	-0,00 [-0,19; 0,18] 0,959
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	44/47 (93,62)	36/49 (73,47)	4,75 [1,20; 18,69] 0,026	1,27 [1,06; 1,53] 0,010	0,20 [0,06; 0,34] 0,005
<b>Kombinierter Endpunkt 1<sup>c</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,405		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	11/35 (31,43)	12/30 (40,00)	0,72 [0,25; 2,04] 0,535	0,79 [0,41; 1,52] 0,472	-0,09 [-0,32; 0,15] 0,471

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

Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	18/47 (38,30)	15/49 (30,61)	1,28 [0,54; 3,05] 0,578	1,25 [0,72; 2,18] 0,430	0,08 [-0,11; 0,27] 0,427
<b>Kombinierter Endpunkt 2<sup>d</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,931		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	13/35 (37,14)	13/30 (43,33)	0,81 [0,29; 2,26] 0,694	0,86 [0,47; 1,55] 0,611	-0,06 [-0,30; 0,18] 0,612
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	18/47 (38,30)	19/49 (38,78)	0,86 [0,37; 2,03] 0,737	0,99 [0,60; 1,64] 0,962	-0,00 [-0,20; 0,19] 0,962
<p>a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.</p> <p>b: Hinweis auf Interaktion <math>p &lt; 0,20</math>. Beleg einer Interaktion <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>c: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert <math>&lt; 7,0</math> % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme <math>&lt; 3,0</math> % erreicht haben.</p> <p>d: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert <math>&lt; 7,0</math> % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben.</p> <p>Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-3-2</p>					



Tabelle 4-45: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,888		
Alter $\leq$ 65 Jahre – n/N' (%)	10/26 (38,46)	11/20 (55,00)	0,49 [0,15; 1,66] 0,254	0,70 [0,37; 1,31] 0,264	-0,17 [-0,45; 0,12] 0,259
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	11/26 (42,31)	14/27 (51,85)	0,56 [0,18; 1,72] 0,308	0,82 [0,46; 1,45] 0,490	-0,10 [-0,36; 0,17] 0,484
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,461		
Alter $\leq$ 65 Jahre – n/N' (%)	23/26 (88,46)	15/20 (75,00)	2,56 [0,53; 12,31] 0,242	1,18 [0,88; 1,57] 0,262	0,13 [-0,09; 0,36] 0,243
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	24/26 (92,31)	18/27 (66,67)	6,05 [1,15; 31,90] 0,034	1,38 [1,04; 1,85] 0,027	0,26 [0,05; 0,46] 0,014
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,443		
Alter $\leq$ 65 Jahre – n/N' (%)	21/26 (80,77)	17/20 (85,00)	0,63 [0,11; 3,71] 0,612	0,95 [0,73; 1,24] 0,703	-0,04 [-0,26; 0,18] 0,703
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	23/26 (88,46)	20/27 (74,07)	1,62 [0,31; 8,32] 0,566	1,19 [0,92; 1,55] 0,186	0,14 [-0,06; 0,35] 0,171
<b>Kombinierter Endpunkt 1<sup>c</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,343		
Alter $\leq$ 65 Jahre – n/N' (%)	7/26 (26,92)	8/20 (40,00)	0,53 [0,15; 1,94] 0,338	0,67 [0,29; 1,54] 0,350	-0,13 [-0,40; 0,14] 0,350
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	9/26 (34,62)	7/27 (25,93)	1,26 [0,37; 4,27] 0,715	1,34 [0,58; 3,06] 0,494	0,09 [-0,16; 0,33] 0,490
<b>Kombinierter Endpunkt 2<sup>d</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,439		

Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	8/26 (30,77)	8/20 (40,00)	0,66 [0,19; 2,29] 0,507	0,77 [0,35; 1,69] 0,514	-0,09 [-0,37; 0,19] 0,516
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	9/26 (34,62)	7/27 (25,93)	1,30 [0,39; 4,35] 0,670	1,34 [0,58; 3,06] 0,494	0,09 [-0,16; 0,33] 0,490
<p>a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.</p> <p>b: Hinweis auf Interaktion <math>p &lt; 0,20</math>. Beleg einer Interaktion <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>c: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert <math>&lt; 7,0</math> % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme <math>&lt; 3,0</math> % erreicht haben.</p> <p>d: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert <math>&lt; 7,0</math> % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben.</p> <p>Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-3-2</p>					

Für die kombinierten Endpunkte und die Einzelkomponenten ergab der Interaktionstest für die Gesamtpopulation lediglich einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Bis 65 Jahre war der Anteil der Patienten mit Gewichtszunahme  $< 3,0$  % nicht signifikant unterschiedlich. Im Alterssegment über 65 Jahre blieb ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Behandlung mit Vildagliptin + Glimperid ohne relevante Gewichtszunahme ( $< 3$  %) verglichen mit Patienten, die NPH-Insulin + Glimperid erhielten. Es wurde folglich keine signifikante Effekturnkehr beobachtet. Das Signal aus dem Interaktionstest wird daher als nicht relevant eingestuft.

In der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn ergab der Interaktionstest für die kombinierten Endpunkte und die Einzelkomponenten keinen Hinweis mehr auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

#### 4.3.1.3.2.2 Kombinierte Endpunkte (HbA1c, hypoglykämische Ereignisse, Körpergewicht) nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,837		
Männer – n/N' (%)	22/46 (47,83)	30/48 (62,50)	0,53 [0,23; 1,25] 0,148	0,77 [0,53; 1,11] 0,160	-0,15 [-0,35; 0,05] 0,148
Frauen – n/N' (%)	18/36 (50,00)	18/31 (58,06)	0,61 [0,22; 1,67] 0,336	0,86 [0,55; 1,34] 0,508	-0,08 [-0,32; 0,16] 0,507
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,370		
Männer – n/N' (%)	41/46 (89,13)	33/48 (68,75)	3,73 [1,23; 11,33] 0,020	1,30 [1,04; 1,61] 0,018	0,20 [0,04; 0,36] 0,012
Frauen – n/N' (%)	30/36 (83,33)	23/31 (74,19)	1,77 [0,54; 5,84] 0,349	1,12 [0,87; 1,45] 0,370	0,09 [-0,10; 0,29] 0,362
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,886		
Männer – n/N' (%)	42/46 (91,30)	39/48 (81,25)	2,52 [0,68; 9,32] 0,167	1,12 [0,96; 1,32] 0,160	0,10 [-0,04; 0,24] 0,151
Frauen – n/N' (%)	31/36 (86,11)	22/31 (70,97)	2,20 [0,61; 7,92] 0,227	1,21 [0,94; 1,57] 0,146	0,15 [-0,04; 0,35] 0,129
<b>Kombinierter Endpunkt 1<sup>c</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,912		
Männer – n/N' (%)	16/46 (34,78)	17/48 (35,42)	0,99 [0,41; 2,35] 0,976	0,98 [0,57; 1,70] 0,949	-0,01 [-0,20; 0,19] 0,949
Frauen – n/N' (%)	13/36 (36,11)	10/31 (32,26)	1,07 [0,38; 3,01] 0,905	1,12 [0,57; 2,19] 0,741	0,04 [-0,19; 0,27] 0,740
<b>Kombinierter Endpunkt 2<sup>d</sup></b>					

p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>		0,569			
Männer – n/N <sup>c</sup> (%)	18/46 (39,13)	19/48 (39,58)	1,00 [0,42; 2,35] 0,998	0,99 [0,60; 1,63] 0,964	-0,00 [-0,20; 0,19] 0,964
Frauen – n/N <sup>c</sup> (%)	13/36 (36,11)	13/31 (41,94)	0,68 [0,25; 1,88] 0,455	0,86 [0,47; 1,57] 0,625	-0,06 [-0,29; 0,18] 0,626
<p>a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.</p> <p>b: Hinweis auf Interaktion <math>p &lt; 0,20</math>. Beleg einer Interaktion <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>c: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert <math>&lt; 7,0</math> % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme <math>&lt; 3,0</math> % erreicht haben.</p> <p>d: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert <math>&lt; 7,0</math> % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben.</p> <p>Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-3-3</p>					

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,814		
Männer – n/N' (%)	14/31 (45,16)	16/28 (57,14)	0,56 [0,19; 1,62] 0,285	0,79 [0,48; 1,31] 0,360	-0,12 [-0,37; 0,13] 0,354
Frauen – n/N' (%)	7/21 (33,33)	9/19 (47,37)	0,46 [0,12; 1,71] 0,244	0,70 [0,33; 1,52] 0,370	-0,14 [-0,44; 0,16] 0,362
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,316		
Männer – n/N' (%)	29/31 (93,55)	19/28 (67,86)	6,84 [1,33; 35,26] 0,021	1,38 [1,05; 1,81] 0,020	0,26 [0,06; 0,45] 0,009
Frauen – n/N' (%)	18/21 (85,71)	14/19 (73,68)	2,12 [0,43; 10,56] 0,358	1,16 [0,84; 1,60] 0,355	0,12 [-0,13; 0,37] 0,342
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,572		
Männer – n/N' (%)	28/31 (90,32)	23/28 (82,14)	1,41 [0,24; 8,20] 0,701	1,10 [0,89; 1,35] 0,370	0,08 [-0,09; 0,26] 0,362
Frauen – n/N' (%)	16/21 (76,19)	14/19 (73,68)	0,71 [0,14; 3,68] 0,682	1,03 [0,72; 1,48] 0,855	0,03 [-0,24; 0,29] 0,855
<b>Kombinierter Endpunkt 1<sup>c</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,418		
Männer – n/N' (%)	11/31 (35,48)	9/28 (32,14)	1,12 [0,36; 3,46] 0,850	1,10 [0,54; 2,26] 0,787	0,03 [-0,21; 0,27] 0,786
Frauen – n/N' (%)	5/21 (23,81)	6/19 (31,58)	0,52 [0,12; 2,22] 0,378	0,75 [0,27; 2,07] 0,584	-0,08 [-0,35; 0,20] 0,583
<b>Kombinierter Endpunkt 2<sup>d</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,363		

Männer – n/N' (%)	12/31 (38,71)	9/28 (32,14)	1,28 [0,43; 3,87] 0,656	1,20 [0,60; 2,42] 0,601	0,07 [-0,18; 0,31] 0,597
Frauen – n/N' (%)	5/21 (23,81)	6/19 (31,58)	0,55 [0,13; 2,32] 0,420	0,75 [0,27; 2,07] 0,584	-0,08 [-0,35; 0,20] 0,583
<p>a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.</p> <p>b: Hinweis auf Interaktion <math>p &lt; 0,20</math>. Beleg einer Interaktion <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>c: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert <math>&lt; 7,0</math> % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme <math>&lt; 3,0</math> % erreicht haben.</p> <p>d: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert <math>&lt; 7,0</math> % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben.</p> <p>Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-3-3</p>					

Für die kombinierten Endpunkte und die Einzelkomponenten ergab der Interaktionstest weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

#### 4.3.1.3.2.2.3 Kombinierte Endpunkte (HbA1c, hypoglykämische Ereignisse, Körpergewicht) nach Krankheitsschwere – RCT

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,788		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	35/65 (53,85)	43/65 (66,15)	0,60 [0,29; 1,21] 0,153	0,81 [0,61; 1,08] 0,156	-0,12 [-0,29; 0,04] 0,149
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	5/17 (29,41)	5/14 (35,71)	0,75 [0,17; 3,40] 0,709	0,82 [0,30; 2,28] 0,709	-0,06 [-0,39; 0,27] 0,709
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,237		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	54/65 (83,08)	46/65 (70,77)	2,02 [0,81; 5,21] 0,144	1,17 [0,97; 1,42] 0,100	0,12 [-0,02; 0,27] 0,092
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	17/17 (100,00)	10/14 (71,43)	-	1,39 [0,99; 1,95] 0,059	0,29 [0,05; 0,52] 0,018
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,791		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	61/65 (93,85)	54/65 (83,08)	3,11 [0,93; 10,33] 0,064	1,13 [1,00; 1,28] 0,058	0,11 [-0,00; 0,22] 0,051
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	12/17 (70,59)	7/14 (50,00)	2,40 [0,55; 10,53] 0,246	1,41 [0,77; 2,59] 0,266	0,21 [-0,13; 0,55] 0,235
<b>Kombinierter Endpunkt 1<sup>c</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,548		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	25/65 (38,46)	25/65 (38,46)	1,00 [0,49; 2,03] 1,000	1,00 [0,65; 1,54] 1,000	0,00 [-0,17; 0,17] 1,000
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	4/17 (23,53)	2/14 (14,29)	1,85 [0,28; 11,98] 0,521	1,65 [0,35; 7,71] 0,526	0,09 [-0,18; 0,36] 0,506
<b>Kombinierter Endpunkt 2<sup>d</sup></b>					

p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,241		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	26/65 (40,00)	30/65 (46,15)	0,78 [0,39; 1,56] 0,479	0,87 [0,58; 1,29] 0,480	-0,06 [-0,23; 0,11] 0,478
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	5/17 (29,41)	2/14 (14,29)	2,50 [0,40; 15,49] 0,325	2,06 [0,47; 9,04] 0,339	0,15 [-0,13; 0,44] 0,296
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
c: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme < 3,0 % erreicht haben.					
d: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-3-4					

Für die kombinierten Endpunkte und die Einzelkomponenten ergab der Interaktionstest für die Gesamtpopulation weder Hinweise noch Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Innerhalb der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c ≥ 7,5 % wurde keine Subgruppen-Auswertung durchgeführt, da die Subpopulation selbst bereits über die Krankheitsschwere definiert ist.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.



#### 4.3.1.3.2.2.4 Kombinierte Endpunkte (HbA1c, hypoglykämische Ereignisse, Körpergewicht) nach BMI – RCT

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,360		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	23/47 (48,94)	19/36 (52,78)	0,77 [0,31; 1,91] 0,576	0,93 [0,61; 1,42] 0,728	-0,04 [-0,26; 0,18] 0,728
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	17/35 (48,57)	29/43 (67,44)	0,42 [0,16; 1,09] 0,076	0,72 [0,48; 1,07] 0,107	-0,19 [-0,41; 0,03] 0,088
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,253		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	42/47 (89,36)	24/36 (66,67)	4,26 [1,34; 13,61] 0,014	1,34 [1,04; 1,72] 0,022	0,23 [0,05; 0,40] 0,012
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	29/35 (82,86)	32/43 (74,42)	1,67 [0,55; 5,09] 0,368	1,11 [0,88; 1,40] 0,362	0,08 [-0,10; 0,26] 0,360
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,185		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	40/47 (85,11)	28/36 (77,78)	1,41 [0,43; 4,57] 0,571	1,09 [0,89; 1,35] 0,404	0,07 [-0,10; 0,24] 0,397
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	33/35 (94,29)	33/43 (76,74)	5,58 [1,06; 29,27] 0,042	1,23 [1,02; 1,48] 0,028	0,18 [0,03; 0,32] 0,020
<b>Kombinierter Endpunkt 1<sup>c</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,126		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	18/47 (38,30)	9/36 (25,00)	1,78 [0,67; 4,73] 0,246	1,53 [0,78; 3,00] 0,214	0,13 [-0,07; 0,33] 0,189
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	11/35 (31,43)	18/43 (41,86)	0,61 [0,23; 1,60] 0,315	0,75 [0,41; 1,37] 0,351	-0,10 [-0,32; 0,11] 0,337
<b>Kombinierter Endpunkt 2<sup>d</sup></b>					

p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,127		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	19/47 (40,43)	11/36 (30,56)	1,46 [0,57; 3,75] 0,429	1,32 [0,72; 2,42] 0,362	0,10 [-0,11; 0,30] 0,347
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	12/35 (34,29)	21/43 (48,84)	0,52 [0,20; 1,34] 0,173	0,70 [0,40; 1,22] 0,209	-0,15 [-0,36; 0,07] 0,189
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
c: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme < 3,0 % erreicht haben.					
d: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-3-5					

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,169		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	14/32 (43,75)	9/22 (40,91)	0,94 [0,30; 2,91] 0,912	1,07 [0,57; 2,02] 0,836	0,03 [-0,24; 0,30] 0,835
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	7/20 (35,00)	16/25 (64,00)	0,29 [0,08; 1,01] 0,053	0,55 [0,28; 1,06] 0,076	-0,29 [-0,57; -0,01] 0,043
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,756		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	28/32 (87,50)	14/22 (63,64)	3,97 [1,00; 15,76] 0,050	1,38 [0,98; 1,94] 0,068	0,24 [0,01; 0,47] 0,043
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	19/20 (95,00)	19/25 (76,00)	6,00 [0,66; 54,72] 0,112	1,25 [0,98; 1,59] 0,071	0,19 [-0,00; 0,38] 0,053
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3,0 %					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,310		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	26/32 (81,25)	17/22 (77,27)	0,64 [0,13; 3,02] 0,571	1,05 [0,79; 1,39] 0,726	0,04 [-0,18; 0,26] 0,725
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	18/20 (90,00)	20/25 (80,00)	2,41 [0,32; 18,07] 0,393	1,13 [0,88; 1,44] 0,345	0,10 [-0,10; 0,30] 0,338
<b>Kombinierter Endpunkt 1<sup>c</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,107		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	11/32 (34,38)	4/22 (18,18)	1,94 [0,51; 7,44] 0,332	1,89 [0,69; 5,18] 0,215	0,16 [-0,07; 0,39] 0,168
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	5/20 (25,00)	11/25 (44,00)	0,41 [0,11; 1,56] 0,192	0,57 [0,24; 1,37] 0,207	-0,19 [-0,46; 0,08] 0,171
<b>Kombinierter Endpunkt 2<sup>d</sup></b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,161		

BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	11/32 (34,38)	4/22 (18,18)	2,01 [0,53; 7,60] 0,304	1,89 [0,69; 5,18] 0,215	0,16 [-0,07; 0,39] 0,168
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	6/20 (30,00)	11/25 (44,00)	0,54 [0,15; 1,92] 0,342	0,68 [0,31; 1,52] 0,349	-0,14 [-0,42; 0,14] 0,326
<p>a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.</p> <p>b: Hinweis auf Interaktion p &lt; 0,20. Beleg einer Interaktion p &lt; 0,05.</p> <p>c: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert &lt; 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme &lt; 3,0 % erreicht haben.</p> <p>d: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert &lt; 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben.</p> <p>Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-3-4</p>					

Für die kombinierten Endpunkte und die Einzelkomponenten ergab der Interaktionstest für die Gesamtpopulation Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI der Patienten. Die Hinweise bezogen sich auf den Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme < 3 %, den Anteil an Patienten, der den kombinierten Endpunkt 1 (HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme < 3,0 %) bzw. den kombinierten Endpunkt 2 (HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie) erreicht hat:

- Bei einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> war der Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme < 3,0 % in den Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Bei einem BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> war der Anteil der Patienten mit einer Gewichtszunahme < 3,0 % unter Vildagliptin + Glimperid signifikant höher als unter NPH-Insulin + Glimperid.
- Weder bei einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> noch bei einem BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> war der Anteil der Patienten, die den kombinierten Endpunkt 1 erreicht haben, signifikant unterschiedlich.
- Weder bei einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> noch bei einem BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> war der Anteil der Patienten, die den kombinierten Endpunkt 2 erreicht haben, signifikant unterschiedlich.

In der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn ergab der Interaktionstest für die kombinierten Endpunkte und die Einzelkomponenten Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI der Patienten. Die Hinweise bezogen sich auf den Anteil an Patienten, die einen HbA1c  $< 7,0$  % erreicht hat, und den Anteil an Patienten, die den kombinierten Endpunkt 1 (HbA1c  $< 7,0$  % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme  $< 3,0$  %) bzw. den kombinierten Endpunkt 2 (HbA1c  $< 7,0$  % ohne bestätigte Hypoglykämie) erreicht hat:

- Bei einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> war der Anteil der Patienten mit einem HbA1c  $< 7,0$  % in den Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> war der Anteil der Patienten mit einem HbA1c  $< 7,0$  % unter Vildagliptin + Glimperid tendenziell niedriger als unter NPH-Insulin + Glimperid.
- Weder bei einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> noch bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> war der Anteil der Patienten, die den kombinierten Endpunkt 1 erreicht haben, signifikant unterschiedlich.
- Weder bei einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> noch bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> war die Anzahl der Patienten, die den kombinierten Endpunkt 2 erreicht haben, signifikant unterschiedlich.

Es wurde keine signifikante Effektumkehr beobachtet. Die Signale aus den Interaktionstests werden daher als nicht relevant eingestuft.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

#### 4.3.1.3.2.2.5 Kombinierte Endpunkte (HbA1c, hypoglykämische Ereignisse, Körpergewicht) nach Zentrum – RCT

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation)

<b>BENEFIT (FAS)</b>	<b>p-Wert Interaktionstest<sup>a</sup></b>
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %	Nicht bestimmbar
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien	Nicht bestimmbar
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3,0 %	Nicht bestimmbar
<b>Kombinierter Endpunkt 1<sup>b</sup></b>	Nicht bestimmbar
<b>Kombinierter Endpunkt 2<sup>c</sup></b>	Nicht bestimmbar
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ . b: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme < 3,0 % erreicht haben. c: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-3-6	

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte aus HbA1c, hypoglykämischen Ereignissen und Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn)

<b>BENEFIT (HbA1c <math>\geq 7,5</math> %)</b>	<b>p-Wert Interaktionstest<sup>a</sup></b>
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %	Nicht bestimmbar
Anzahl Patienten ohne bestätigte Hypoglykämien	Nicht bestimmbar
Anzahl Patienten mit einer Gewichtszunahme von < 3,0 %	Nicht bestimmbar
<b>Kombinierter Endpunkt 1<sup>b</sup></b>	Nicht bestimmbar
<b>Kombinierter Endpunkt 2<sup>c</sup></b>	Nicht bestimmbar
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ . b: Kombiniertes Endpunkt 1: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und mit einer Gewichtszunahme < 3,0 % erreicht haben. c: Kombiniertes Endpunkt 2: Anzahl der Patienten, die den HbA1c-Zielwert < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie erreicht haben. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-3-5	

Eine Bestimmung der p-Werte für die Interaktionstests war aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahlen pro Zentrum nicht möglich. Aussagen zur Modifikation des Behandlungseffektes durch Zentrumseffekte für die kombinierten Endpunkte und deren Einzelkomponenten können nicht getroffen werden,

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

#### 4.3.1.3.2.3 Endpunkt „HbA1c“ – RCT

##### 4.3.1.3.2.3.1 Endpunkt „HbA1c“ nach Alter – RCT

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimperid (N=82)	Insulin + Glimperid (N=79)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>HbA1c</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,333
<b>Alter ≤ 65 Jahre – N'</b>	34	30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,72 (0,07)	7,65 (0,08)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,41 (0,14)	-0,85 (0,15)	0,44 [0,04; 0,84]	0,030
<b>Alter &gt; 65 Jahre – N'</b>	46	47		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,53 (0,07)	7,67 (0,08)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,57 (0,12)	-0,75 (0,12)	0,19 [-0,15; 0,52]	0,270
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-4-3				

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>HbA1c</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,372
<b>Alter <math>\leq</math> 65 Jahre – N'</b>	26	20		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,88 (0,07)	7,89 (0,09)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,50 (0,17)	-1,03 (0,20)	0,53 [0,00; 1,05]	0,050
<b>Alter &gt; 65 Jahre – N'</b>	25	25		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,88 (0,06)	8,08 (0,09)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,67 (0,18)	-0,87 (0,18)	0,20 [-0,31; 0,71]	0,446
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-4-3				

Für den Endpunkt HbA1c ergab der Interaktionstest weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid vorliegen.



**4.3.1.3.2.3.2 Endpunkt „HbA1c“ nach Geschlecht – RCT**

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation)

<b>BENEFIT (FAS)</b>	<b>Behandlungsgruppen</b>		<b>Vergleich Vildagliptin vs. Insulin</b>	
	<b>Vildagliptin + Glimepirid (N=82)</b>	<b>Insulin + Glimepirid (N=79)</b>	<b>Differenz [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>HbA1c</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,426
<b>Männer – N'</b>	45	48		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,64 (0,07)	7,65 (0,08)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,53 (0,12)	-0,74 (0,12)	0,21 [-0,12; 0,54]	0,212
<b>Frauen – N'</b>	35	29		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,57 (0,07)	7,69 (0,10)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,46 (0,14)	-0,88 (0,15)	0,42 [0,02; 0,82]	0,040
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ .				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-4-5				

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>HbA1c</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,457
<b>Männer – N'</b>	30	28		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,90 (0,06)	7,98 (0,09)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,70 (0,16)	-0,95 (0,17)	0,24 [-0,22; 0,71]	0,300
<b>Frauen – N'</b>	21	17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,85 (0,07)	8,02 (0,10)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,41 (0,19)	-0,93 (0,22)	0,52 [-0,06; 1,10]	0,078
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-4-5				

Für den Endpunkt HbA1c ergab der Interaktionstest weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid vorliegen.

#### 4.3.1.3.2.3.3 Endpunkt „HbA1c“ nach Krankheitsschwere – RCT

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>HbA1c</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,771
<b>HbA1c ≤ 8 % – N'</b>	64	63		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,44 (0,04)	7,47 (0,04)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,39 (0,10)	-0,73 (0,10)	0,34 [0,06; 0,63]	0,020
<b>HbA1c &gt; 8 % – N'</b>	16	14		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	8,27 (0,05)	8,53 (0,08)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,86 (0,20)	-1,11 (0,22)	0,24 [-0,34; 0,83]	0,413
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-4-7				

Für den Endpunkt HbA1c ergab der Interaktionstest für die Gesamtpopulation keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Innerhalb der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % wurde keine Subgruppen-Auswertung durchgeführt, da die Subpopulation selbst bereits über die Krankheitsschwere definiert ist.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid vorliegen.

## 4.3.1.3.2.3.4 Endpunkt „HbA1c“ nach BMI – RCT

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>HbA1c</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,276
<b>BMI &lt; 30 kg/m<sup>2</sup> – N'</b>	45	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,60 (0,06)	7,69 (0,09)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,48 (0,12)	-0,60 (0,14)	0,13 [-0,23; 0,49]	0,481
<b>BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> – N'</b>	35	43		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,61 (0,09)	7,64 (0,08)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,53 (0,14)	-0,94 (0,12)	0,41 [0,05; 0,77]	0,026
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-4-9				

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>HbA1c</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,480
<b>BMI &lt; 30 kg/m<sup>2</sup> – N'</b>	31	20		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,83 (0,05)	8,03 (0,09)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,55 (0,16)	-0,74 (0,20)	0,19 [-0,32; 0,71]	0,452
<b>BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> – N'</b>	20	25		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,97 (0,08)	7,96 (0,09)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,64 (0,20)	-1,10 (0,18)	0,46 [-0,07; 0,98]	0,088
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-4-7				

Für den Endpunkt „HbA1c“ ergab der Interaktionstest weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid vorliegen.

**4.3.1.3.2.3.5 Endpunkt „HbA1c“ nach Zentrum – RCT**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation)

<b>BENEFIT (FAS)</b>	<b>p-Wert Interaktions- test<sup>a</sup></b>
HbA1c – Veränderung gegenüber Studienbeginn	0,153
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ . Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-4-11	

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn)

<b>BENEFIT (HbA1c <math>\geq 7,5</math> %)</b>	<b>p-Wert Interaktions- test<sup>a</sup></b>
HbA1c – Veränderung gegenüber Studienbeginn	0,159
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ . Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-4-9	

Für den Endpunkt „HbA1c“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtpopulation und für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn lediglich einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Zentrumseffekte. Eine Auswertung der Effektschätzer in den Behandlungsgruppen nach Zentrum ist aufgrund sehr kleiner Patientenzahlen nicht sinnvoll und wird daher nicht näher betrachtet. Die Signale aus den Interaktionstests werden als nicht relevant eingestuft.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

**4.3.1.3.2.4 Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ – RCT****4.3.1.3.2.4.1 Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ nach Alter – RCT**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,680		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	4/35 (11,43)	9/30 (30,00)	0,30 [0,08; 1,12] 0,073	0,38 [0,13; 1,11] 0,078	-0,19 [-0,38; 0,01] 0,062
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	7/47 (14,89)	14/49 (28,57)	0,43 [0,15; 1,19] 0,105	0,52 [0,23; 1,18] 0,117	-0,14 [-0,30; 0,03] 0,099
<b>Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,263		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	3/35 (8,57)	8/30 (26,67)	0,26 [0,06; 1,09] 0,065	0,32 [0,09; 1,10] 0,071	-0,18 [-0,36; 0,00] 0,053
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	4/47 (8,51)	5/49 (10,20)	0,81 [0,20; 3,24] 0,767	0,83 [0,24; 2,92] 0,776	-0,02 [-0,13; 0,10] 0,776
<b>Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,657		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	3/35 (8,57)	6/30 (20,00)	0,37 [0,08; 1,65] 0,194	0,43 [0,12; 1,57] 0,201	-0,11 [-0,28; 0,06] 0,189
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	3/47 (6,38)	5/49 (10,20)	0,60 [0,13; 2,70] 0,509	0,63 [0,16; 2,47] 0,503	-0,04 [-0,15; 0,07] 0,495
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-5-8					

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,518
Alter ≤ 65 Jahre – N'	35	30		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,74 [0,22; 2,47]	4,79 [1,51; 15,27]	0,15 [0,03; 0,82]	0,029
Alter > 65 Jahre – N'	47	49		
Jährliche Rate [95%-KI]	1,77 [0,64; 4,89]	5,59 [2,15; 14,52]	0,32 [0,07; 1,38]	0,125
<b>Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,681
Alter ≤ 65 Jahre – N'	35	30		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,57 [0,14; 2,29]	2,94 [0,74; 11,64]	0,19 [0,03; 1,38]	0,102
Alter > 65 Jahre – N'	47	49		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,44 [0,12; 1,58]	1,32 [0,43; 4,10]	0,33 [0,06; 1,90]	0,216
<b>Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,780
Alter ≤ 65 Jahre – N'	35	30		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,56 [0,12; 2,59]	2,74 [0,58; 12,88]	0,20 [0,02; 1,82]	0,155
Alter > 65 Jahre – N'	47	49		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,38 [0,09; 1,59]	1,23 [0,35; 4,35]	0,31 [0,04; 2,17]	0,236
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-5-9				



Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,461		
Alter $\leq$ 65 Jahre – n/N' (%)	3/26 (11,54)	5/20 (25,00)	0,39 [0,08; 1,88] 0,242	0,46 [0,12; 1,71] 0,246	-0,13 [-0,36; 0,09] 0,243
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	2/26 (7,69)	9/27 (33,33)	0,17 [0,03; 0,87] 0,034	0,23 [0,05; 0,97] 0,045	-0,26 [-0,46; -0,05] 0,014
<b>Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,554		
Alter $\leq$ 65 Jahre – n/N' (%)	2/26 (7,69)	4/20 (20,00)	0,33 [0,05; 2,04] 0,233	0,38 [0,08; 1,89] 0,240	-0,12 [-0,33; 0,08] 0,235
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	3/26 (11,54)	4/27 (14,81)	0,69 [0,14; 3,50] 0,656	0,78 [0,19; 3,15] 0,726	-0,03 [-0,21; 0,15] 0,724
<b>Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,992		
Alter $\leq$ 65 Jahre – n/N' (%)	2/26 (7,69)	3/20 (15,00)	0,47 [0,07; 3,14] 0,437	0,51 [0,09; 2,78] 0,439	-0,07 [-0,26; 0,11] 0,444
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	2/26 (7,69)	4/27 (14,81)	0,47 [0,08; 2,84] 0,408	0,52 [0,10; 2,60] 0,425	-0,07 [-0,24; 0,10] 0,408
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-5-8					

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,911
Alter $\leq$ 65 Jahre – N'	26	20		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,49 [0,12; 1,98]	5,54 [1,59; 19,35]	0,09 [0,01; 0,57]	0,011
Alter > 65 Jahre – N'	26	27		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,32 [0,06; 1,57]	4,23 [1,22; 14,69]	0,08 [0,01; 0,62]	0,016
<b>Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,692
Alter $\leq$ 65 Jahre – N'	26	20		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,31 [0,06; 1,56]	3,17 [0,71; 14,14]	0,10 [0,01; 0,91]	0,041
Alter > 65 Jahre – N'	26	27		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,31 [0,06; 1,65]	1,69 [0,45; 6,40]	0,18 [0,02; 1,61]	0,125
<b>Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,825
Alter $\leq$ 65 Jahre – N'	26	20		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,31 [0,05; 1,74]	2,86 [0,55; 15,01]	0,11 [0,01; 1,21]	0,071
Alter > 65 Jahre – N'	26	27		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,23 [0,04; 1,56]	1,50 [0,34; 6,63]	0,16 [0,01; 1,81]	0,138
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-5-9				

Für den Endpunkt „Hypoglykämische Ereignisse“ ergab der Interaktionstest weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

#### 4.3.1.3.2.4.2 Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimperid (N=82)	Insulin + Glimperid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,370		
Männer – n/N' (%)	5/46 (10,87)	15/48 (31,25)	0,27 [0,09; 0,82] 0,020	0,35 [0,14; 0,88] 0,026	-0,20 [-0,36; -0,04] 0,012
Frauen – n/N' (%)	6/36 (16,67)	8/31 (25,81)	0,57 [0,17; 1,87] 0,349	0,65 [0,25; 1,66] 0,364	-0,09 [-0,29; 0,10] 0,362
<b>Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,692		
Männer – n/N' (%)	4/46 (8,70)	7/48 (14,58)	0,56 [0,15; 2,05] 0,380	0,60 [0,19; 1,90] 0,382	-0,06 [-0,19; 0,07] 0,370
Frauen – n/N' (%)	3/36 (8,33)	6/31 (19,35)	0,37 [0,08; 1,65] 0,195	0,43 [0,12; 1,58] 0,204	-0,11 [-0,28; 0,06] 0,193
<b>Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,981		
Männer – n/N' (%)	3/46 (6,52)	6/48 (12,50)	0,49 [0,11; 2,08] 0,332	0,52 [0,14; 1,96] 0,336	-0,06 [-0,18; 0,06] 0,319
Frauen – n/N' (%)	3/36 (8,33)	5/31 (16,13)	0,48 [0,10; 2,19] 0,340	0,52 [0,13; 1,99] 0,337	-0,08 [-0,24; 0,08] 0,333
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-5-13					

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,184
Männlich – N'	46	48		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,68 [0,23; 2,00]	6,11 [2,32; 16,07]	0,11 [0,02; 0,51]	0,005
Weiblich – N'	36	31		
Jährliche Rate [95%-KI]	2,07 [0,69; 6,24]	4,48 [1,44; 13,93]	0,46 [0,09; 2,29]	0,344
<b>Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,768
Männlich – N'	46	48		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,47 [0,14; 1,64]	1,50 [0,47; 4,80]	0,31 [0,06; 1,75]	0,187
Weiblich – N'	36	31		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,54 [0,13; 2,30]	2,54 [0,66; 9,83]	0,21 [0,03; 1,56]	0,128
<b>Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,767
Männlich – N'	46	48		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,42 [0,11; 1,69]	1,31 [0,36; 4,78]	0,32 [0,05; 2,17]	0,245
Weiblich – N'	36	31		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,52 [0,11; 2,54]	2,48 [0,55; 11,27]	0,21 [0,02; 1,91]	0,166
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ .				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-5-14				

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,316		
Männer – n/N' (%)	2/31 (6,45)	9/28 (32,14)	0,15 [0,03; 0,75] 0,021	0,20 [0,05; 0,85] 0,029	-0,26 [-0,45; -0,06] 0,009
Frauen – n/N' (%)	3/21 (14,29)	5/19 (26,32)	0,47 [0,09; 2,34] 0,358	0,54 [0,15; 1,97] 0,353	-0,12 [-0,37; 0,13] 0,342
<b>Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,954		
Männer – n/N' (%)	3/31 (9,68)	5/28 (17,86)	0,48 [0,10; 2,23] 0,349	0,54 [0,14; 2,06] 0,369	-0,08 [-0,26; 0,09] 0,362
Frauen – n/N' (%)	2/21 (9,52)	3/19 (15,79)	0,52 [0,08; 3,53] 0,500	0,60 [0,11; 3,23] 0,555	-0,06 [-0,27; 0,14] 0,552
<b>Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,828		
Männer – n/N' (%)	2/31 (6,45)	4/28 (14,29)	0,41 [0,07; 2,44] 0,327	0,45 [0,09; 2,28] 0,336	-0,08 [-0,23; 0,08] 0,324
Frauen – n/N' (%)	2/21 (9,52)	3/19 (15,79)	0,55 [0,08; 3,75] 0,540	0,60 [0,11; 3,23] 0,555	-0,06 [-0,27; 0,14] 0,552
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-5-13					

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,941
Männlich – N'	31	28		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,31 [0,08; 1,27]	3,68 [1,07; 12,63]	0,09 [0,01; 0,58]	0,012
Weiblich – N'	21	19		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,58 [0,12; 2,84]	6,18 [1,72; 22,15]	0,09 [0,01; 0,70]	0,021
<b>Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,789
Männlich – N'	31	28		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,32 [0,07; 1,43]	1,94 [0,47; 7,95]	0,17 [0,02; 1,41]	0,100
Weiblich – N'	21	19		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,30 [0,05; 1,99]	2,79 [0,60; 12,90]	0,11 [0,01; 1,18]	0,069
<b>Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,783
Männlich – N'	31	28		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,27 [0,05; 1,39]	1,54 [0,32; 7,43]	0,18 [0,02; 1,84]	0,146
Weiblich – N'	21	19		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,30 [0,04; 2,27]	2,77 [0,51; 15,11]	0,11 [0,01; 1,44]	0,092
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-5-14				

Für die Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtstudienpopulation lediglich einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten für die „Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse“. Bei Männern war diese Rate unter Vildagliptin + Glimepirid signifikant niedriger als unter NPH-Insulin + Glimepirid. Bei Frauen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant. Es wurde keine signifikante Effektkumkehr beobachtet. Das Signal aus den Interaktionstests wurde daher als nicht relevant eingestuft.

Für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn ergab der Interaktionstest keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimpirid mit NPH-Insulin + Glimpirid vorliegen.

## 4.3.1.3.2.4.3 Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ nach Krankheitsschwere – RCT

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,237		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	11/65 (16,92)	19/65 (29,23)	0,50 [0,19; 1,23] 0,144	0,58 [0,30; 1,12] 0,104	-0,12 [-0,27; 0,02] 0,092
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	0/17 (0,00)	4/14 (28,57)	-	0,09 [0,01; 1,59] 0,101	-0,29 [-0,52; -0,05] 0,018
<b>Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,487		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	7/65 (10,77)	11/65 (16,92)	0,59 [0,18; 1,82] 0,447	0,64 [0,26; 1,54] 0,316	-0,06 [-0,18; 0,06] 0,308
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	0/17 (0,00)	2/14 (14,29)	-	0,17 [0,01; 3,21] 0,235	-0,14 [-0,33; 0,04] 0,127
<b>Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,478		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	6/65 (9,23)	9/65 (13,85)	0,63 [0,17; 2,15] 0,584	0,67 [0,25; 1,77] 0,415	-0,05 [-0,16; 0,06] 0,409
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	0/17 (0,00)	2/14 (14,29)	-	0,17 [0,01; 3,21] 0,235	-0,14 [-0,33; 0,04] 0,127
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-5-18					



Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>		Nicht bestimmbar		
HbA1c ≤ 8 % – N'	65	65		
Jährliche Rate [95%-KI]	1,69 [0,77; 3,72]	4,71 [2,21; 10,03]	0,36 [0,12; 1,07]	0,066
HbA1c > 8 % – N'	17	14		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,00 [0,00; -]	7,50 [1,35; 41,50]	0,00 [0,00; -]	1,000
<b>Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>		Nicht bestimmbar		
HbA1c ≤ 8 % – N'	65	65		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,66 [0,24; 1,78]	2,13 [0,85; 5,37]	0,31 [0,08; 1,20]	0,090
HbA1c > 8 % – N'	17	14		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,00 [0,00; -]	0,62 [0,11; 3,49]	0,00 [0,00; -]	1,000
<b>Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>		Nicht bestimmbar		
HbA1c ≤ 8 % – N'	65	65		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,62 [0,20; 1,90]	1,99 [0,70; 5,70]	0,31 [0,07; 1,45]	0,138
HbA1c > 8 % – N'	17	14		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,00 [0,00; -]	0,46 [0,10; 2,15]	0,00 [0,00; -]	1,000
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-5-19				

Für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtstudienpopulation keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Da im Segment HbA1c > 8 % unter Vildagliptin keine Ereignisse auftraten, können die p-Werte für die Interaktionstests zum Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ nicht bestimmt werden.

Innerhalb der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c ≥ 7,5 % wurde keine Subgruppen-Auswertung durchgeführt, da die Subpopulation selbst bereits über die Krankheitsschwere definiert ist.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

## 4.3.1.3.2.4.4 Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ nach BMI – RCT

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,253		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	5/47 (10,64)	12/36 (33,33)	0,23 [0,07; 0,75] 0,014	0,32 [0,12; 0,82] 0,018	-0,23 [-0,40; -0,05] 0,012
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	6/35 (17,14)	11/43 (25,58)	0,60 [0,20; 1,83] 0,368	0,67 [0,28; 1,63] 0,378	-0,08 [-0,26; 0,10] 0,360
<b>Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,545		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	5/47 (10,64)	6/36 (16,67)	0,59 [0,16; 2,12] 0,420	0,64 [0,21; 1,93] 0,426	-0,06 [-0,21; 0,09] 0,432
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	2/35 (5,71)	7/43 (16,28)	0,31 [0,06; 1,61] 0,163	0,35 [0,08; 1,58] 0,173	-0,11 [-0,24; 0,03] 0,124
<b>Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,991		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	4/47 (8,51)	6/36 (16,67)	0,47 [0,12; 1,80] 0,269	0,51 [0,16; 1,68] 0,268	-0,08 [-0,23; 0,06] 0,272
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	2/35 (5,71)	5/43 (11,63)	0,46 [0,08; 2,54] 0,373	0,49 [0,10; 2,38] 0,378	-0,06 [-0,18; 0,06] 0,345
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-4-23					

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,006
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	47	36		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,56 [0,19; 1,61]	9,34 [3,33; 26,25]	0,06 [0,01; 0,27]	<0,001
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	35	43		
Jährliche Rate [95%-KI]	2,22 [0,76; 6,48]	2,23 [0,87; 5,74]	1,00 [0,23; 4,24]	0,995
<b>Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,184
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	47	36		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,49 [0,15; 1,64]	3,61 [1,07; 12,16]	0,14 [0,02; 0,79]	0,026
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	35	43		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,48 [0,12; 1,86]	0,65 [0,19; 2,14]	0,74 [0,12; 4,52]	0,742
<b>Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,181
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	47	36		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,44 [0,11; 1,66]	3,37 [0,87; 13,02]	0,13 [0,02; 0,91]	0,040
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	35	43		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,47 [0,11; 2,08]	0,55 [0,14; 2,12]	0,85 [0,11; 6,32]	0,874
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-5-24				

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,756		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	4/32 (12,50)	8/22 (36,36)	0,25 [0,06; 1,00] 0,050	0,34 [0,12; 1,00] 0,051	-0,24 [-0,47; -0,01] 0,043
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	1/20 (5,00)	6/25 (24,00)	0,17 [0,02; 1,52] 0,112	0,21 [0,03; 1,59] 0,131	-0,19 [-0,38; 0,00] 0,053
<b>Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,592		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	4/32 (12,50)	4/22 (18,18)	0,59 [0,13; 2,72] 0,497	0,69 [0,19; 2,46] 0,565	-0,06 [-0,25; 0,14] 0,573
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	1/20 (5,00)	4/25 (16,00)	0,28 [0,03; 2,71] 0,271	0,31 [0,04; 2,58] 0,280	-0,11 [-0,28; 0,06] 0,212
<b>Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,913		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	3/32 (9,38)	4/22 (18,18)	0,45 [0,09; 2,32] 0,341	0,52 [0,13; 2,08] 0,352	-0,09 [-0,28; 0,10] 0,364
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	1/20 (5,00)	3/25 (12,00)	0,39 [0,04; 4,03] 0,427	0,42 [0,05; 3,71] 0,432	-0,07 [-0,23; 0,09] 0,389
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-5-18					

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Rate hypoglykämischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,434
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	32	22		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,41 [0,11; 1,52]	8,20 [2,43; 27,64]	0,05 [0,01; 0,32]	0,001
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	20	25		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,35 [0,07; 1,79]	2,42 [0,79; 7,36]	0,15 [0,02; 1,04]	0,055
<b>Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,199
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	32	22		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,28 [0,07; 1,20]	4,57 [1,17; 17,86]	0,06 [0,01; 0,49]	0,008
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	20	25		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,31 [0,05; 1,79]	0,66 [0,16; 2,73]	0,46 [0,05; 4,36]	0,501
<b>Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,204
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	32	22		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,23 [0,05; 1,16]	4,03 [0,90; 18,11]	0,06 [0,01; 0,56]	0,014
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	20	25		
Jährliche Rate [95%-KI]	0,30 [0,04; 2,01]	0,59 [0,12; 2,85]	0,51 [0,04; 5,81]	0,584
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-5-19				

Für den Endpunkt „Hypoglykämische Ereignisse“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtpopulation Hinweise und einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI der Patienten.

Der Beleg bezieht sich auf die jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen:

- Bei einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> war die jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen unter Vildagliptin + Glimepirid signifikant niedriger als unter NPH-Insulin + Glimepirid. Bei einem BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> war die Rate in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Hinweise beziehen sich auf die jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen und die jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen:

- Bei einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  war die jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen unter Vildagliptin + Glimepirid signifikant niedriger als unter NPH-Insulin + Glimepirid. Bei einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  war die Rate in den Behandlungsgruppen nicht mehr signifikant unterschiedlich.
- Bei einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  war die jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen unter Vildagliptin + Glimepirid signifikant niedriger als unter NPH-Insulin + Glimepirid. Bei einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  war die Rate in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

In der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5 \%$  zu Studienbeginn ergab der Interaktionstest für den Endpunkt „Hypoglykämische Ereignisse“ lediglich einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI der Patienten.

Der Hinweis bezieht sich auf jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen:

- Bei einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  war die jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen unter Vildagliptin + Glimepirid signifikant niedriger als unter NPH-Insulin + Glimepirid. Bei einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  war die Rate in den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Es wurde keine signifikante Effektumkehr beobachtet. Die Signale aus den Interaktionstests wurden daher als nicht relevant eingestuft.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid vorliegen.

**4.3.1.3.2.4.5 Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ nach Zentrum – RCT**

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation)

<b>BENEFIT (FAS)</b>	<b>p-Wert Interaktionstest<sup>a</sup></b>
Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen	Nicht bestimmbar
Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	Nicht bestimmbar
Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind	Nicht bestimmbar
Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse	Nicht bestimmbar
Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse	Nicht bestimmbar
Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind	Nicht bestimmbar
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ . Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabellen A-5-28 und 29	

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Endpunkte „Hypoglykämische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit  $HbA1c \geq 7,5\%$  zu Studienbeginn)

<b>BENEFIT (HbA1c <math>\geq 7,5\%</math>)</b>	<b>p-Wert Interaktionstest<sup>a</sup></b>
Anzahl Patienten mit bestätigten hypoglykämischen Ereignissen	Nicht bestimmbar
Anzahl Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	Nicht bestimmbar
Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind	Nicht bestimmbar
Jährliche Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignisse	Nicht bestimmbar
Jährliche Rate symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse	Nicht bestimmbar
Jährliche Rate hypoglykämischer Ereignisse, die symptomatisch und bestätigt sind	Nicht bestimmbar
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ . Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabellen B-5-23 und 24	

Eine Bestimmung der p-Werte für die Interaktionstests war aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahlen pro Zentrum nicht möglich. Aussagen zur Modifikation des Behandlungseffektes durch Zentrumseffekte können nicht getroffen werden,

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

#### 4.3.1.3.2.5 Endpunkt „Körpergewicht“ – RCT

##### 4.3.1.3.2.5.1 Endpunkt „Körpergewicht“ nach Alter – RCT

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimperid (N=82)	Insulin + Glimperid (N=79)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>Körpergewicht</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,139
Alter ≤ 65 Jahre – N'	34	30		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	87,35 (2,74)	97,08 (2,99)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,55 (0,73)	-1,26 (0,80)	0,71 [-1,21; 2,63]	0,467
Alter > 65 Jahre – N'	47	49		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	84,31 (2,11)	85,01 (1,96)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,62 (0,66)	0,51 (0,65)	-1,14 [-2,67; 0,40]	0,145
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-6-2				

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>Körpergewicht</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,413
Alter $\leq$ 65 Jahre – N'	26	20		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	87,53 (3,40)	96,68 (3,34)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,39 (0,75)	-0,86 (0,90)	0,47 [-1,84; 2,79]	0,686
Alter > 65 Jahre – N'	26	27		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	80,98 (2,85)	83,24 (2,72)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	0,27 (0,77)	1,08 (0,74)	-0,81 [-2,92; 1,29]	0,443
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-6-2				

Für den Endpunkt „Körpergewicht“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtpopulation lediglich einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichtes konnte in keiner der Altersgruppen beobachtet werden. Es wurde keine signifikante Effekturnkehr beobachtet. Das Signal aus den Interaktionstests wurde daher als nicht relevant eingestuft.

Für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn ergab der Interaktionstest keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

#### 4.3.1.3.2.5.2 Endpunkt „Körpergewicht“ nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimperid (N=82)	Insulin + Glimperid (N=79)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>Körpergewicht</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,507
Männer – N'	46	48		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	89,58 (1,92)	92,57 (2,20)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,65 (0,66)	0,16 (0,66)	-0,81 [-2,38; 0,76]	0,309
Frauen – N'	35	31		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	80,34 (2,73)	84,99 (2,84)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,48 (0,75)	-0,49 (0,76)	0,01 [-1,87; 1,89]	0,991
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ .				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-6-3				

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit  $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$  zu Studienbeginn)

BENEFIT ( $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$ )	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>Körpergewicht</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,602
Männer – N'	31	28		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	90,60 (2,70)	93,10 (2,58)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,26 (0,79)	0,51 (0,83)	-0,77 [-2,84; 1,30]	0,462
Frauen – N'	21	19		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	74,89 (2,88)	82,86 (3,93)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,30 (0,99)	-0,39 (0,96)	0,09 [-2,46; 2,64]	0,944
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ .				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-6-3				

Für den Endpunkt „Körpergewicht“ ergab der Interaktionstest weder für die Gesamtstudienpopulation noch für die Subpopulation der Patienten mit einem  $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$  zu Studienbeginn Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid vorliegen.

#### 4.3.1.3.2.5.3 Endpunkt „Körpergewicht“ nach Krankheitsschwere – RCT

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>Körpergewicht</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,569
HbA1c ≤ 8 % – N'	64	65		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	85,00 (1,83)	89,22 (2,02)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,85 (0,51)	-0,43 (0,51)	-0,42 [-1,71; 0,88]	0,525
HbA1c > 8 % – N'	17	14		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	87,81 (4,10)	91,33 (3,78)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	1,45 (0,94)	2,72 (1,01)	-1,27 [-3,91; 1,37]	0,345

a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.  
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-6-4

Für den Endpunkt „Körpergewicht“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtstudienpopulation keine Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere der Patienten.

Innerhalb der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c ≥ 7,5 % wurde keine Subgruppen-Auswertung durchgeführt, da die Subpopulation selbst bereits über die Krankheitsschwere definiert ist.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid vorliegen.

**4.3.1.3.2.5.4 Endpunkt „Körpergewicht“ nach BMI – RCT**

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation)

<b>BENEFIT (FAS)</b>	<b>Behandlungsgruppen</b>		<b>Vergleich Vildagliptin vs. Insulin</b>	
	<b>Vildagliptin + Glimepirid (N=82)</b>	<b>Insulin + Glimepirid (N=79)</b>	<b>Differenz [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Körpergewicht</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,277
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	46	36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	76,49 (1,48)	78,29 (1,89)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,78 (0,71)	0,35 (0,77)	-1,13 [-2,81; 0,56]	0,188
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – N <sup>*</sup>	35	43		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	97,54 (2,03)	99,06 (1,91)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,21 (0,78)	-0,42 (0,73)	0,20 [-1,52; 1,93]	0,817
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05. Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-6-5				

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin	
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
<b>Körpergewicht</b>				
p-Wert Interaktionstest <sup>a</sup>				0,252
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – N'	32	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	74,44 (1,68)	78,13 (2,74)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	-0,50 (0,89)	0,80 (0,95)	-1,30 [-3,49; 0,90]	0,244
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – N'	20	25		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	99,96 (2,59)	98,49 (2,30)		
Veränderung gegenüber Studienbeginn (SE)	0,01 (1,08)	-0,57 (0,96)	0,58 [-1,79; 2,94]	0,628
a: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-6-4				

Für den Endpunkt „Körpergewicht“ ergab der Interaktionstest weder für die Gesamtstudienpopulation noch für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimepirid mit NPH-Insulin + Glimepirid vorliegen.

**4.3.1.3.2.5.5 Endpunkt „Körpergewicht“ nach Zentrum – RCT**

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation)

<b>BENEFIT (FAS)</b>	<b>p-Wert Interaktions- test<sup>a</sup></b>
Körpergewicht – Veränderung gegenüber Studienbeginn	0,551
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ .	
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-6-6	

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Körpergewicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit  $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$  zu Studienbeginn)

<b>BENEFIT (HbA1c <math>\geq 7,5\%</math>)</b>	<b>p-Wert Interaktions- test<sup>a</sup></b>
Körpergewicht – Veränderung gegenüber Studienbeginn	0,038
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ .	
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-6-5	

Für den Endpunkt „Körpergewicht“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtstudienpopulation weder Hinweise noch Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Zentrumseffekte.

Für die Subpopulation der Patienten mit einem  $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$  zu Studienbeginn ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Zentrumseffekte. Eine Auswertung der Effektschätzer in den Behandlungsgruppen nach Zentrum ist aufgrund sehr kleiner Patientenzahlen nicht sinnvoll und wird daher nicht näher betrachtet. Das Signal aus den Interaktionstests wurde als nicht relevant eingestuft.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*



Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

## 4.3.1.3.2.6 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

## 4.3.1.3.2.6.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nach Alter – RCT

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Patienten mit UE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,525		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	20/35 (57,14)	20/30 (66,67)	0,67 [0,24; 1,83] 0,432	0,86 [0,58; 1,26] 0,430	-0,10 [-0,33; 0,14] 0,427
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	28/47 (59,57)	29/49 (59,18)	1,02 [0,45; 2,30] 0,969	1,01 [0,72; 1,40] 0,969	0,00 [-0,19; 0,20] 0,969
<b>Patienten mit SUE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,308		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	5/35 (14,29)	1/30 (3,33)	4,83 [0,53; 43,92] 0,162	4,29 [0,53; 34,68] 0,173	0,11 [-0,02; 0,24] 0,105
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	6/47 (12,77)	5/49 (10,20)	1,29 [0,37; 4,54] 0,694	1,25 [0,41; 3,82] 0,694	0,03 [-0,10; 0,15] 0,694
<b>Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			1,000		
Alter ≤ 65 Jahre – n/N' (%)	3/35 (8,57)	1/30 (3,33)	2,68 [0,20; 147,56] 0,735	2,57 [0,28; 23,44] 0,402	0,05 [-0,06; 0,17] 0,363
Alter > 65 Jahre – n/N' (%)	2/47 (4,26)	0/49 (0,00)	-	5,21 [0,26; 105,71] 0,283	0,04 [-0,02; 0,10] 0,148
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-7-3					

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Alter (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq 7,5$ %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Patienten mit UE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,825		
Alter $\leq 65$ Jahre – n/N' (%)	16/26 (61,54)	12/20 (60,00)	1,07 [0,32; 3,52] 0,916	1,03 [0,64; 1,64] 0,916	0,02 [-0,27; 0,30] 0,916
Alter $> 65$ Jahre – n/N' (%)	16/26 (61,54)	15/27 (55,56)	1,28 [0,43; 3,83] 0,659	1,11 [0,70; 1,74] 0,659	0,06 [-0,20; 0,32] 0,658
<b>Patienten mit SUE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,544		
Alter $\leq 65$ Jahre – n/N' (%)	3/26 (11,54)	1/20 (5,00)	2,48 [0,24; 25,79] 0,448	2,31 [0,26; 20,55] 0,454	0,07 [-0,09; 0,22] 0,410
Alter $> 65$ Jahre – n/N' (%)	4/26 (15,38)	4/27 (14,81)	1,05 [0,23; 4,70] 0,954	1,04 [0,29; 3,72] 0,954	0,01 [-0,19; 0,20] 0,954
<b>Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			1,000		
Alter $\leq 65$ Jahre – n/N' (%)	2/26 (7,69)	1/20 (5,00)	1,57 [0,08; 98,26] 1,000	1,54 [0,15; 15,79] 0,717	0,03 [-0,11; 0,17] 0,706
Alter $> 65$ Jahre – n/N' (%)	1/26 (3,85)	0/27 (0,00)	-	3,11 [0,13; 73,09] 0,481	0,04 [-0,04; 0,11] 0,308
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ .					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-7-3					

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab der Interaktionstest weder für die Gesamtstudienpopulation noch für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

## 4.3.1.3.2.6.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Patienten mit UE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,536		
Männlich – n/N' (%)	23/46 (50,00)	28/48 (58,33)	0,71 [0,32; 1,61] 0,418	0,86 [0,59; 1,25] 0,421	-0,08 [-0,28; 0,12] 0,416
Weiblich – n/N' (%)	25/36 (69,44)	21/31 (67,74)	1,08 [0,38; 3,04] 0,881	1,03 [0,74; 1,42] 0,881	0,02 [-0,21; 0,24] 0,881
<b>Patienten mit SUE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,188		
Männlich – n/N' (%)	5/46 (10,87)	1/48 (2,08)	5,73 [0,64; 51,06] 0,118	5,22 [0,63; 42,97] 0,125	0,09 [-0,01; 0,19] 0,081
Weiblich – n/N' (%)	6/36 (16,67)	5/31 (16,13)	1,04 [0,28; 3,81] 0,953	1,03 [0,35; 3,06] 0,953	0,01 [-0,17; 0,18] 0,953
<b>Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,177		
Männlich – n/N' (%)	0/46 (0,00)	1/48 (2,08)	-	0,35 [0,01; 8,32] 0,514	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,312
Weiblich – n/N' (%)	5/36 (13,89)	0/31 (0,00)	-	9,51 [0,55; 165,48] 0,122	0,14 [0,03; 0,25] 0,016
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-7-4					

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Geschlecht (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq$  7,5 % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq$ 7,5 %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Patienten mit UE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,421		
Männlich – n/N' (%)	16/31 (51,61)	15/28 (53,57)	0,92 [0,33; 2,57] 0,880	0,96 [0,59; 1,56] 0,880	-0,02 [-0,27; 0,24] 0,880
Weiblich – n/N' (%)	16/21 (76,19)	12/19 (63,16)	1,87 [0,47; 7,35] 0,372	1,21 [0,79; 1,83] 0,380	0,13 [-0,15; 0,41] 0,367
<b>Patienten mit SUE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,068		
Männlich – n/N' (%)	4/31 (12,90)	0/28 (0,00)	-	8,16 [0,46; 145,04] 0,153	0,13 [0,01; 0,25] 0,032
Weiblich – n/N' (%)	3/21 (14,29)	5/19 (26,32)	0,48 [0,06; 2,94] 0,580	0,54 [0,15; 1,97] 0,353	-0,12 [-0,37; 0,13] 0,342
<b>Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,231		
Männlich – n/N' (%)	0/31 (0,00)	1/28 (3,57)	-	0,30 [0,01; 7,13] 0,458	-0,04 [-0,10; 0,03] 0,309
Weiblich – n/N' (%)	3/21 (14,29)	0/19 (0,00)	-	6,36 [0,35; 115,73] 0,211	0,14 [-0,01; 0,29] 0,061
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-7-4					

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtstudienpopulation Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Die Hinweise beziehen sich auf das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen:

- Es konnte weder für Männer noch für Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet werden.
- Es konnte weder für Männer noch für Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet werden.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab der Interaktionstest für die Subpopulation der Patienten mit einem  $HbA1c \geq 7,5\%$  zu Studienbeginn einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

Der Hinweis bezog sich auf das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse:

- Es konnte weder für Männer noch für Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachtet werden.

Es wurde keine signifikante Effektumkehr beobachtet. Die Signale aus den Interaktionstests werden daher als nicht relevant eingestuft.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimpirid mit NPH-Insulin + Glimpirid vorliegen.

## 4.3.1.3.2.6.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nach Krankheitsschwere – RCT

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Krankheitsschwere (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Patienten mit UE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,391		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	40/65 (61,54)	40/65 (61,54)	1,00 [0,49; 2,03] 1,000	1,00 [0,76; 1,31] 1,000	0,00 [-0,17; 0,17] 1,000
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	8/17 (47,06)	9/14 (64,29)	0,49 [0,12; 2,10] 0,340	0,73 [0,39; 1,39] 0,338	-0,17 [-0,52; 0,17] 0,328
<b>Patienten mit SUE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,711		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	8/65 (12,31)	5/65 (7,69)	1,68 [0,52; 5,45] 0,384	1,60 [0,55; 4,63] 0,386	0,05 [-0,06; 0,15] 0,379
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	3/17 (17,65)	1/14 (7,14)	2,79 [0,26; 30,27] 0,400	2,47 [0,29; 21,21] 0,410	0,11 [-0,12; 0,33] 0,362
<b>Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			Nicht bestimmbar		
HbA1c ≤ 8 % – n/N' (%)	5/65 (7,69)	1/65 (1,54)	5,28 [0,57; 256,11] 0,208	5,00 [0,60; 41,63] 0,137	0,06 [-0,01; 0,13] 0,091
HbA1c > 8 % – n/N' (%)	0/17 (0,00)	0/14 (0,00)	-	-	-
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-7-5					

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtstudienpopulation keine Hinweise oder Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere. Der p-Wert für die Interaktion im Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ konnte nicht bestimmt werden, da im Segment HbA1c > 8 % in keiner der Behandlungsgruppen Ereignisse auftraten und daher keine Risikoschätzer als Basis der Berechnung ermittelt werden konnten.



Innerhalb der Subpopulation der Patienten mit einem  $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$  wurde keine Subgruppenauswertung durchgeführt, da die Subpopulation selbst bereits über die Krankheitsschwere definiert ist.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

## 4.3.1.3.2.6.4 Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ nach BMI – RCT

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Gesamtstudienpopulation)

BENEFIT (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Patienten mit UE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,063		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	32/47 (68,09)	21/36 (58,33)	1,52 [0,62; 3,76] 0,361	1,17 [0,83; 1,64] 0,371	0,10 [-0,11; 0,31] 0,361
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	16/35 (45,71)	28/43 (65,12)	0,45 [0,18; 1,13] 0,088	0,70 [0,46; 1,07] 0,100	-0,19 [-0,41; 0,02] 0,081
<b>Patienten mit SUE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,442		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	7/47 (14,89)	2/36 (5,56)	2,97 [0,58; 15,28] 0,192	2,68 [0,59; 12,14] 0,201	0,09 [-0,03; 0,22] 0,147
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	4/35 (11,43)	4/43 (9,30)	1,26 [0,29; 5,44] 0,759	1,23 [0,33; 4,56] 0,758	0,02 [-0,12; 0,16] 0,760
<b>Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,436		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	4/47 (8,51)	0/36 (0,00)	-	6,94 [0,39; 124,84] 0,189	0,09 [0,01; 0,16] 0,037
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	1/35 (2,86)	1/43 (2,33)	1,23 [0,02; 99,24] 1,000	1,23 [0,08; 18,94] 0,883	0,01 [-0,07; 0,08] 0,884
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-7-6					

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach BMI (Subpopulation der Patienten mit HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn)

BENEFIT (HbA1c $\geq 7,5$ %)	Behandlungsgruppen		Vergleich Vildagliptin vs. Insulin		
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	OR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Patienten mit UE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,043		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	24/32 (75,00)	12/22 (54,55)	2,50 [0,78; 7,97] 0,121	1,38 [0,89; 2,12] 0,147	0,20 [-0,05; 0,46] 0,118
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	8/20 (40,00)	15/25 (60,00)	0,44 [0,13; 1,48] 0,185	0,67 [0,36; 1,25] 0,204	-0,20 [-0,49; 0,09] 0,174
<b>Patienten mit SUE</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			0,938		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	4/32 (12,50)	2/22 (9,09)	1,43 [0,24; 8,57] 0,696	1,38 [0,28; 6,87] 0,698	0,03 [-0,13; 0,20] 0,687
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	3/20 (15,00)	3/25 (12,00)	1,29 [0,23; 7,23] 0,769	1,25 [0,28; 5,54] 0,769	0,03 [-0,17; 0,23] 0,771
<b>Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten</b>					
p-Wert Interaktionstest <sup>b</sup>			1,000		
BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	2/32 (6,25)	0/22 (0,00)	-	3,48 [0,18; 69,25] 0,413	0,06 [-0,02; 0,15] 0,144
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> – n/N' (%)	1/20 (5,00)	1/25 (4,00)	1,26 [0,02; 103,23] 1,000	1,25 [0,08; 18,76] 0,872	0,01 [-0,11; 0,13] 0,873
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Hinweis auf Interaktion p < 0,20. Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-7-5					

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab der Interaktionstest für die Gesamtstudienpopulation einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI der Patienten.

Der Hinweis bezieht sich auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse:

- Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen konnte weder für Patienten mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  noch mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  beobachtet werden.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab der Interaktionstest für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5 \%$  zu Studienbeginn einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI der Patienten.

Der Beleg bezog sich auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse:

- Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen konnte weder für Patienten mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  noch mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  beobachtet werden.

Es wurde keine signifikante Effektumkehr beobachtet. Die Signale aus den Interaktionstests werden daher als nicht relevant eingestuft.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der BENEFIT-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich Vildagliptin + Glimperid mit NPH-Insulin + Glimperid vorliegen.

**4.3.1.3.2.6.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nach Zentrum – RCT**

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Gesamtstudienpopulation)

<b>BENEFIT (FAS)</b>	<b>p-Wert Interaktionstest<sup>a</sup></b>
Patienten mit UE	Nicht bestimmbar
Patienten mit SUE	Nicht bestimmbar
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	Nicht bestimmbar
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ . Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle A-7-7	

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse nach 24 Wochen nach Zentrum (Subpopulation der Patienten mit  $HbA1c \geq 7,5$  % zu Studienbeginn)

<b>BENEFIT (HbA1c <math>\geq 7,5</math> %)</b>	<b>p-Wert Interaktionstest<sup>a</sup></b>
Patienten mit UE	Nicht bestimmbar
Patienten mit SUE	Nicht bestimmbar
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	Nicht bestimmbar
a: Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$ . Beleg einer Interaktion $p < 0,05$ . Quelle: Studie BENEFIT Zusatzauswertungen Tabelle B-7-6	

Eine Bestimmung der p-Werte für die Interaktionstests war aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahlen pro Zentrum nicht möglich. Aussagen zur Modifikation des Behandlungseffektes durch Zentrumseffekte für die kombinierten Endpunkte und deren Einzelkomponenten können nicht getroffen werden,

#### 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.*

Der Zusatznutzen der Kombination von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber der Vergleichstherapie NPH-Insulin + Glimepirid wurde sowohl für die gesamte Zielpopulation, als auch für die Patienten, die einen Ausgangs-HbA1c von 7,5 % und höher hatten, untersucht. Der patientenindividuelle HbA1c-Zielwert soll innerhalb des Zielkorridors von 6,5 bis 7,5 % liegen. Wird dieser durch nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht erreicht, soll gemäß Algorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Das heißt, Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % sind generell behandlungsbedürftig bzw. benötigen eine Intensivierung ihrer bisherigen Therapie. Bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von unter 7,5 % trifft der behandelnde Arzt patientenindividuell eine Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie oder Therapieintensivierung. So sieht es die im Jahr 2014 publizierte Nationale Versorgungsleitlinie vor. Die Veröffentlichung der Leitlinie erfolgte erst nach Studienbeginn. Um den aktualisierten Inhalten Rechnung zu tragen, wurde eine Analyse auf Basis ausschließlich der Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von 7,5 % und höher hatten.

Die Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BENEFIT) stellen sich wie folgt dar:

Tabelle 4-96: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtstudienpopulation)

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
• Anzahl an Todesfällen	RR = 0,32 [0,01; 7,77]	0,485
<b>Kombinierte Endpunkte</b>		
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3,9 mmol/l [ $<71$ mg/dl])	RR = 1,03 [0,68; 1,58]	0,874

<b>Endpunkte zu Woche 24</b>	<b>Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid</b>	
	<b>Effektschätzer [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
und Gewichtszunahme < 3,0 % • Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [ $<71$ mg/dl])	RR = 0,93 [0,63; 1,37]	0,726
<b>HbA1c</b>		
• Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes	MW-Differenz = 0,29 [0,04; 0,55]	0,024
• Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,0 %	RR = 0,80 [0,60; 1,07]	0,130
<b>Hypoglykämische Ereignisse</b>		
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis	RR = 0,46 [0,24; 0,88]	0,019
• Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen	Rate Ratio = 0,24 [0,08; 0,77]	0,016
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	RR = 0,52 [0,22; 1,23]	0,137
• Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	Rate Ratio = 0,26 [0,07; 0,98]	0,047
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	RR = 0,53 [0,20; 1,35]	0,182
• Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	Rate Ratio = 0,26 [0,06; 1,14]	0,074
<b>Gewicht</b>		
• Mittlere Veränderung des Gewichts	MW-Differenz = -0,47 [-1,68; 0,73]	0,437
• Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme < 3,0 %	RR = 1,15 [1,00; 1,33]	0,049
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
• Unerwünschte Ereignisse	RR = 0,94 [0,73; 1,21]	0,651
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,77 [0,69; 4,55]	0,238
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 4,82 [0,58; 40,32]	0,147
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hypoglykämien	RR = 0,50 [0,27; 0,94]	0,031
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Leberwerterhöhungen	RR = 0,96 [0,06; 15,14]	0,979
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Angioödeme	RR = 4,82 [0,58; 40,32]	0,147

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Akute Pankreatitis	RR = 2,89 [0,12; 69,94]	0,514
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hautläsionen	RR = 0,41 [0,11; 1,54]	0,188

Tabelle 4-97: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Subpopulation der Patienten mit HbA1c zu Studienbeginn  $\geq 7,5\%$ )

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
• Anzahl an Todesfällen	RR = 0,30 [0,01; 7,24]	0,460
<b>Kombinierte Endpunkte</b>		
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [ $<71$ mg/dl]) und Gewichtszunahme < 3,0 %	RR = 0,96 [0,54; 1,73]	0,902
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [ $<71$ mg/dl])	RR = 1,02 [0,58; 1,81]	0,934
<b>HbA1c</b>		
• Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes	MW-Differenz = 0,36 [-0,01; 0,72]	0,054
• Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,0 %	RR = 0,76 [0,50; 1,16]	0,204
<b>Hypoglykämische Ereignisse</b>		
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis	RR = 0,32 [0,13; 0,83]	0,019
• Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen	Rate Ratio = 0,08 [0,02; 0,33]	< 0,001
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	RR = 0,56 [0,20; 1,61]	0,284
• Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	Rate Ratio = 0,13 [0,03; 0,67]	0,014
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	RR = 0,52 [0,16; 1,65]	0,266
• Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen	Rate Ratio = 0,13	0,024



Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
hypoglykämischen Ereignissen	[0,02; 0,76]	
<b>Gewicht</b>		
• Mittlere Veränderung des Gewichts	MW-Differenz = -0,41 [-2,01; 1,19]	0,613
• Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme < 3,0 %	RR = 1,07 [0,89; 1,30]	0,453
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
• Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,07 [0,77; 1,49]	0,680
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,27 [0,43; 3,72]	0,669
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 2,71 [0,29; 25,18]	0,380
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hypoglykämien	RR = 0,39 [0,16; 0,93]	0,033
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Leberwerterhöhungen	-	
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Angioödme	RR = 4,53 [0,22; 91,97]	0,326
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Akute Pankreatitis	-	
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hautläsionen	RR = 0,45 [0,09; 2,36]	0,346

Eine Überlegenheit von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber NPH-Insulin + Glimepirid zeigte sich daher in den folgenden Endpunkten:

*Gesamtstudienpopulation:*

- Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis
- Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme < 3,0 %
- Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien, bewertet als unerwünschtes Ereignis

*Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn:*

- Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis
- Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien, bewertet als unerwünschtes Ereignis

Unter Hypoglykämien werden zu niedrige Blutzuckerwerte (Unterzuckerung) verstanden. Sie sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder Benommenheit, Verwirrung und Sprachprobleme. Sie können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar Tod führen (3-5). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (6-14), Demenz (15) und Krampfanfälle (4). Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (16). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet (17). Eine Studie zur Unfallhäufigkeit konnte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Unfallrisiko herstellen (18). Hypoglykämien können zudem bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit führen (19). Bei älteren Patienten kann es zum Verlust der Eigenständigkeit kommen (s. auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Eine Senkung der Hypoglykämie-Häufigkeit hat damit unmittelbare Relevanz für die Patienten.

Die Überlegenheit hinsichtlich der betrachteten hypoglykämischen Ereignisse (bestätigte bzw. symptomatische Hypoglykämien) konnte auch bei einer Analyse ausschließlich der Ereignisse, die nach der initialen Titrationsphase (Betrachtung des Zeitraumes von Woche 5 bis 24) auftraten bestätigt werden. Dies galt sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % zu Studienbeginn. Der Unterschied im Auftreten der Hypoglykämien wurde also nicht durch die Titration des Insulins herbeigeführt. Die Titration sollte außerdem während der gesamten Studie laut Studienprotokoll explizit unter Maßgabe der Vermeidung von Hypoglykämien erfolgen. Dass die Titration auch mit entsprechender Vorsicht vorgenommen wurde, lässt sich an den applizierten durchschnittlichen Insulindosen erkennen. Im Mittel wurden pro Patient im Studienverlauf pro Tag 22,2 I. E. eingesetzt. Am Studienende lag die durchschnittliche Dosierung bei 24,1 I. E. Diese niedrigen Dosierungen des Insulins sind bei der Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angemessen und entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (40). Die beobachtete HbA1c-Senkung in den Behandlungsgruppen ist gemäß EMA-Leitlinien als klinisch gleichwertig zu betrachten (20). Patienten beider Behandlungsgruppen erreichen den Zielwertkorridor, wie er von der Nationale Versorgungsleitlinie empfohlen wird (21).

Neben den beschriebenen signifikanten Vorteilen von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber NPH-Insulin + Glimepirid zeigte sich weiterhin eine tendenzielle Überlegenheit für die

Gesamtpopulation in der jährlichen Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen. Bei Einzelbetrachtung unerwünschter Ereignisse zeigte sich in Bezug auf Hypoglykämien konsistent mit den oben beschriebenen Auswertungen ein signifikanter Vorteil von Vildagliptin + Glimperid gegenüber NPH-Insulin + Glimperid. Hinsichtlich weiterer sicherheitsrelevanter Endpunkte sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Vildagliptin + Glimperid und NPH-Insulin + Glimperid nachweisbar. In den übrigen patientenrelevanten Endpunkten war der therapeutische Effekt von Vildagliptin + Glimperid mit dem von NPH-Insulin + Glimperid vergleichbar. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war hingegen in keinem der patientenrelevanten Endpunkte überlegen.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und keine über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder BMI der Patienten oder Zentrumseffekte. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positive Hinweise ( $p < 0,20$ ) oder Belege ( $p < 0,05$ ) durch unadjustiertes multiples Testen sind zu berücksichtigen. In Tabelle 4-98 und Tabelle 4-99 sind die Subgruppenanalysen mit Hinweisen und Belegen im Interaktionstest zusammengefasst.

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen (Gesamtstudienpopulation)

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
<b>Alter</b>			
		<b>≤ 65 Jahre</b>	<b>&gt; 65 Jahre</b>
Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme < 3,0 %	Hinweis	=	+
Mittlere Veränderung des Gewichts	Hinweis	=	=
<b>Geschlecht</b>			
		<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>
Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen	Hinweis	+	=
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Hinweis	=	=
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Hinweis	=	=
<b>BMI</b>			
		<b>&lt; 30 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>
Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme < 3,0 %	Hinweis	=	+
Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [ $< 71$ mg/dl]) und Gewichtszunahme <	Hinweis	=	=

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
3,0 %			
Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [ $<71$ mg/dl])	Hinweis	=	=
Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen	Beleg	+	=
Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	Hinweis	+	=
Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	Hinweis	+	=
Unerwünschte Ereignisse	Hinweis	=	=
<b>Zentrum</b>			
Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes	Hinweis		
Dargestellt sind die Ergebnisse (basierend auf dem OR bzw. RR (wenn OR nicht anzugeben ist)) von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal ergab.			
+ Vildagliptin signifikant überlegen ( $p < 0,05$ )			
(+) Vildagliptin tendenziell überlegen ( $0,05 \leq p < 0,1$ )			
= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ( $p > 0,1$ )			
(-) Vildagliptin tendenziell unterlegen ( $0,05 \leq p < 0,1$ )			
- Vildagliptin signifikant unterlegen ( $p < 0,05$ )			

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen (Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5\%$  zu Studienbeginn)

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
<b>Geschlecht</b>			
		männlich	weiblich
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Hinweis	=	=
<b>BMI</b>			
		< 30 kg/m <sup>2</sup>	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>
Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 %	Hinweis	=	(-)
Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [ $<71$ mg/dl]) und Gewichtszunahme < 3,0 %	Hinweis	=	=
Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [ $<71$ mg/dl])	Hinweis	=	=
Jährliche Rate an symptomatischen	Hinweis	+	=

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
hypoglykämischen Ereignissen			
Unerwünschte Ereignisse	Beleg	=	=
<b>Zentrum</b>			
Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes	Hinweis		
Mittlere Veränderung des Gewichts	Beleg		
Dargestellt sind die Ergebnisse (basierend auf dem OR bzw. RR (wenn OR nicht anzugeben ist)) von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal ergab.			
+ Vildagliptin signifikant überlegen ( $p < 0,05$ )			
(+) Vildagliptin tendenziell überlegen ( $0,05 \leq p < 0,1$ )			
= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ( $p > 0,1$ )			
(-) Vildagliptin tendenziell unterlegen ( $0,05 \leq p < 0,1$ )			
- Vildagliptin signifikant unterlegen ( $p < 0,05$ )			

## 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 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-104: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche 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 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

#### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich wurden ausschließlich RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

Die Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens.

Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erhoben. Die Studiendauer des ausgewählten RCT beträgt 24 Wochen.

Daraus lässt sich schließen, dass die Aussagekraft des oben genannten RCT sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet ist.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Für Vildagliptin + Glimpirid ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie NPH-Insulin + Glimpirid.

Tabelle 4-109: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtstudienpopulation)

<b>Endpunkte zu Woche 24</b>	<b>Zusatznutzen Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid</b>
<b>Mortalität</b>	
• Anzahl an Todesfällen	=
<b>Kombinierte Endpunkte</b>	
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [<71 mg/dl]) und Gewichtszunahme < 3,0 %	=
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [<71 mg/dl])	=
<b>HbA1c</b>	
• Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes	-
• Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,0 %	=
<b>Hypoglykämische Ereignisse</b>	
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis	+
• Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen	+
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	=
• Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	+
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	=
• Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	(+)
<b>Gewicht</b>	
• Mittlere Veränderung des Gewichts	=
• Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme < 3,0 %	+
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
• Unerwünschte Ereignisse	=
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	=
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	=
• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hypoglykämien	+
• Weitere relevante unerwünschte Ereignisse	=
+ Vildagliptin signifikant besser als NPH-Insulin ( $p < 0,05$ )	
(+) Vildagliptin tendenziell besser als NPH-Insulin ( $p \geq 0,05$ und $p < 0,10$ )	
= kein Unterschied zwischen Vildagliptin und NPH-Insulin ( $p \geq 0,10$ )	
(-) Vildagliptin tendenziell schlechter als NPH-Insulin ( $p \geq 0,05$ und $p < 0,10$ )	



Endpunkte zu Woche 24	Zusatznutzen Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid
-	Vildagliptin signifikant schlechter als NPH-Insulin (p < 0,05)

Tabelle 4-110: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte  
(Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c  $\geq$  7,5%)

Endpunkte zu Woche 24	Zusatznutzen Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid
<b>Mortalität</b>	
• Anzahl an Todesfällen	=
<b>Kombinierte Endpunkte</b>	
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [ $<$ 71 mg/dl]) und Gewichtszunahme < 3,0 %	=
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie (Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [ $<$ 71 mg/dl])	=
<b>HbA1c</b>	
• Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes	(-)
• Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,0 %	=
<b>Hypoglykämische Ereignisse</b>	
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis	+
• Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen	+
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	=
• Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	+
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	=
• Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	+
<b>Gewicht</b>	
• Mittlere Veränderung des Gewichts	=
• Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme < 3,0 %	=
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
• Unerwünschte Ereignisse	=
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	=
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	=

Endpunkte zu Woche 24	Zusatznutzen Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hypoglykämien</li> <li>• Weitere relevante unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">=</p>
<p>+ Vildagliptin signifikant besser als NPH-Insulin (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>(+) Vildagliptin tendenziell besser als NPH-Insulin (<math>p \geq 0,05</math> und <math>p &lt; 0,10</math>)</p> <p>= kein Unterschied zwischen Vildagliptin und NPH-Insulin (<math>p \geq 0,10</math>)</p> <p>(-) Vildagliptin tendenziell schlechter als NPH-Insulin (<math>p \geq 0,05</math> und <math>p &lt; 0,10</math>)</p> <p>- Vildagliptin signifikant schlechter als NPH-Insulin (<math>p &lt; 0,05</math>)</p>	

Eine Überlegenheit von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber NPH-Insulin + Glimepirid zeigte sich daher in den folgenden Endpunkten:

*Gesamtstudienpopulation:*

- Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis
- Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme  $< 3,0$  %
- Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien, bewertet als unerwünschtes Ereignis

*Subpopulation der Patienten mit einem  $HbA1c \geq 7,5$  % zu Studienbeginn:*

- Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis
- Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien, bewertet als unerwünschtes Ereignis

Der Zusatznutzen von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber der Vergleichstherapie NPH-Insulin + Glimepirid besteht in der Vermeidung von Hypoglykämien. Unter Hypoglykämien werden zu niedrige Blutzuckerwerte (Unterzuckerung) verstanden. Sie sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder Benommenheit, Verwirrung und Sprachprobleme. Sie können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar Tod führen (3-5). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (6-14), Demenz (15) und Krampfanfälle (4). Für den Patienten bedeuten

Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (16). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet (17). Eine Studie zur Unfallhäufigkeit konnte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Unfallrisiko herstellen (18). Hypoglykämien können zudem bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit führen (19). Bei älteren Patienten kann es zum Verlust der Eigenständigkeit kommen (s. auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Eine Senkung der Hypoglykämie-Häufigkeit hat damit unmittelbare Relevanz für die Patienten.

Patienten, die mit Vildagliptin + Glimperid behandelt wurden, hatten in beiden betrachteten Populationen (Gesamtstudienpopulation und Subpopulation) signifikant weniger bestätigte und signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien als Patienten, die mit NPH-Insulin + Glimperid behandelt wurden. Der Zusatznutzen der Behandlung mit Vildagliptin + Glimperid zeigt sich wie dargestellt durch mehrere Auswertungen in Bezug auf Hypoglykämien, wobei die Rate an Hypoglykämien die Belastung der Patienten am besten widerspiegelt, da im Gegensatz zur Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien auch mehrfach auftretende Hypoglykämien bei einem Patienten berücksichtigt werden.

Die Überlegenheit hinsichtlich der betrachteten hypoglykämischen Ereignisse (bestätigte bzw. symptomatische Hypoglykämien) konnte auch bei einer Analyse ausschließlich der Ereignisse, die nach der initialen Titrationsphase (Betrachtung des Zeitraumes von Woche 5 bis 24) auftraten bestätigt werden. Dies galt sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die Subpopulation der Patienten mit einem  $HbA1c \geq 7,5\%$  zu Studienbeginn. Der Unterschied im Auftreten der Hypoglykämien wurde also nicht durch die Titration des Insulins herbeigeführt. Die Titration sollte außerdem während der gesamten Studie laut Studienprotokoll explizit unter Maßgabe der Vermeidung von Hypoglykämien erfolgen. Dass die Titration auch mit entsprechender Vorsicht vorgenommen wurde, lässt sich an den applizierten durchschnittlichen Insulindosen erkennen. Im Mittel wurden pro Patient im Studienverlauf pro Tag 22,2 I. E. eingesetzt. Am Studienende lag die durchschnittliche Dosierung bei 24,1 I. E.. Diese niedrigen Dosierungen des Insulins sind bei der Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angemessen und entsprechen der Empfehlung der Fachinformation (40). Die beobachtete HbA1c-Senkung in den Behandlungsgruppen ist gemäß EMA-Leitlinien klinisch gleichwertig (20). Patienten beider Behandlungsgruppen erreichen zum Ende der Studie den Zielwertkorridor, wie er von der Nationale Versorgungsleitlinie empfohlen wird (21).

Bei Einzelbetrachtung unerwünschter Ereignisse zeigte sich in Bezug auf Hypoglykämien konsistent mit den oben beschriebenen Auswertungen ein signifikanter Vorteil von Vildagliptin + Glimperid gegenüber NPH-Insulin + Glimperid. Hinsichtlich weiterer sicherheitsrelevanter Endpunkte sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Vildagliptin + Glimperid und NPH-Insulin + Glimperid nachweisbar. Bei den übrigen patientenrelevanten Endpunkten war der therapeutische Effekt von Vildagliptin + Glimperid mit dem von NPH-Insulin + Glimperid vergleichbar. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war hingegen in keinem der patientenrelevanten Endpunkte überlegen.

Der Zusatznutzen besteht sowohl für die gesamte Zielpopulation als auch für die Patienten,

die einen HbA1c von 7,5 % und höher haben. Wie zuvor ausgeführt, sind Patienten mit einem HbA1c  $\geq 7,5$  % generell behandlungsbedürftig bzw. benötigen eine Intensivierung ihrer bisherigen Therapie. Bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von unter 7,5 % trifft der behandelnde Arzt patientenindividuell eine Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie oder Therapieintensivierung. So sieht es die im Jahr 2014 publizierte Nationale Versorgungsleitlinie vor. Die Veröffentlichung der Leitlinie erfolgte erst nach Studienbeginn. Um den aktualisierten Inhalten Rechnung zu tragen, wurde eine Analyse auf Basis ausschließlich der Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von 7,5 % und höher hatten.

Der RCT wurde entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant und durchgeführt. Die Aussagekraft des RCT, der der Bewertung zugrunde liegt, ist hoch und die Studie damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Der Zusatznutzen ist aufgrund der Studie der Evidenzstufen 1b als gesichert anzusehen. Ebenso lassen sich die Ergebnisse des RCT uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, zumal die Studie ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurde.

Die Subgruppenanalysen gaben weder einen konsistenten Beleg noch einen eindeutigen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder BMI der Patienten.

#### **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 4-111: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Beträchtlich
Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet <sup>a</sup> mit einem HbA1c von $\geq 7,5\%$	Beträchtlich
a: Erwachsene Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	

#### 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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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<sup>15</sup>) 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<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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.*

Die Darstellung des Endpunktes „HbA1c“ dient ausschließlich der Interpretation der Inzidenz und der Rate von hypoglykämischen Ereignissen und nicht der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens. Weitere Surrogatendpunkte wurden nicht dargestellt.

#### **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).*

Studie LAF237ADE08 (BENEFIT):

- Studienbericht (38)
- Studienregistereintrag clinicaltrials.gov NCT01649466 (34)
- Studienregistereintrag ICTRP 2012-001143-46 (35)
- Studienregistereintrag EUCTR 2012-001143-46 (36)
- Studienregistereintrag Pharmnet-bund.de 2012-001143-46 (37)

#### **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. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderungen 2012-B-035, 2012-B-036. 2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Vildagliptin

vom 1. Oktober 2013. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Vildagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf).

3. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902-12.
4. Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *CurrMed ResOpin*. 2010;26(6):1333-42.
5. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1897-901.
6. Kostev K, Gruenberger JB, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G, editors. Incidence of hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany: a retrospective database analysis. 47 Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft, Stuttgart 16-19 Mai 2012; 2012.
7. Kostev K, Gruenberger JB, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G, editors. Persistence of treatment with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and France: a retrospective database analysis. 47 Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft, Stuttgart 16-19 Mai 2012; 2012.
8. Kostev K, Gruenberger JB, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G, editors. Incidence of cardiovascular events in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and the UK: a retrospective database analysis. 47 Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft, Stuttgart 16-19 Mai 2012; 2012.
9. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JM, Dworak M, Bader G, et al. Treatment persistence, hypoglycemia, and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas: A primary care database analysis. *Diabetes ObesMetab*. 2012;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x.
10. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2006;55(5 Suppl 1):S20-S7.
11. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care*. 2014;37(2):516-20. Epub 2013/09/18.
12. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738-47. Epub 2014/04/24.
13. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009;52(1):42-5. Epub 2008/10/31.
14. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:135. Epub 2013/09/24.
15. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-72.
16. McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes ObesMetab*. 2010;12(5):431-6.
17. Songer TJ, Dorsey RR. High risk characteristics for motor vehicle crashes in persons with diabetes by age. *AnnuProcAssocAdvAutomotMed*. 2006;50:335-351.:335-51.



18. Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, Yan Y, Wu EQ, Gruenberger JB, et al. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(4):335-41.
19. Doerfler, H, Haslbeck M. Diabetes mellitus. In: Doerfler H, Eisenmenger W, Lippert, H D, Wandl U, editors. *Medizinische Gutachten*: Springer; 2008.
20. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012.
21. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. Abrufbar unter: [www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/](http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/).
22. Novartis. Fachinformation Galvus - April 2014. 2014.
23. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.1. 2013.
24. Prato SD, LaSalle J, Matthaei S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *International Journal of Clinical Practice*. 2010;64(3):295-304.
25. Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA*. 2012;308(6):581-90.
26. Jornayvaz FR. Weight and mortality in adults with diabetes. *JAMA*. 2012;308(20):2080-1.
27. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
28. Berrington de GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9.
29. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105-20.
30. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640-9.
31. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41(5):e418-e26.
32. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjornsdottir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*. 2009;52(1):65-73.
33. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60 Suppl 21:5-9.
34. Novartis Pharmaceuticals. NCT01649466 - Safety and Efficacy of Vildagliptin Versus NPH Insulin add-on to Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. CLAF237ADE08 - Studienregistereintrag [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). 2013 [Zuletzt aktualisiert 28.10.2013; abgerufen am 02.07.2014];  
Abrufbar unter:  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649466?term=NCT01649466&rank=1>.

35. Novartis Pharmaceuticals. EUCTR2012-001143-46-DE - Safety and Efficacy of Vildagliptin Versus NPH Insulin add-on to Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. CLAF237ADE08 - Studienregistereintrag ICTRP. 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.11.2013; abgerufen am 2014 06.07.2014]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001143-46-DE>.
36. Novartis Pharmaceuticals. 2012-001143-46-DE - Safety and Efficacy of Vildagliptin Versus NPH Insulin add-on to Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. CLAF237ADE08 - Studienregistereintrag EUCTR. 2013 [Zuletzt aktualisiert 27.04.2012; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001143-46](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001143-46)
37. Novartis Pharmaceuticals. 2012-001143-46-DE - Safety and Efficacy of Vildagliptin Versus NPH Insulin add-on to Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. CLAF237ADE08 - Studienregistereintrag Pharmnet-bund.de. 2013 [Zuletzt aktualisiert 10.10.2013; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate>.
38. Novartis. A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic control on their current sulfonylurea monotherapy - LAF237ADE08 Studienbericht. 2014.
39. Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl - Oktober 2013. 2013.
40. Novo Nordisk. Fachinformation Protaphane - Juni 2014. 2014.
41. Wilke T, Ahrendt P, Schwartz D, Linder R, Ahrens S, Verheyen F. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. Dtsch Med Wochenschr. 2013;138(3):69-75. Epub 2013/01/10. Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland.
42. World Health Organization. BMI classification. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2014; abgerufen am 28.08.2014]; Abrufbar unter: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Randomisierte, kontrollierte Studien mit Vildagliptin

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations/MEDLINE Daily Update	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.11.2014	
Zeitsegment	1946 to October Week 4 2014	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(vildagliptin or galvus or laf237 or (laf adj "237") or DPP728 or (DPP adj "728")).mp.	522
2	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. or randomised.mp.	636935
3	1 and 2	193
	Davon 15 Dubletten	178

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.11.2014	
Zeitsegment	1974 to 2014 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(vildagliptin or galvus or laf237 or (laf adj "237") or DPP728 or (DPP adj "728")).mp.	2388
2	exp vildagliptin/	2260
3	1 or 2	2388
4	random.:tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1140374
5	3 and 4	956
	Davon 42 Dubletten	914

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.11.2014	
Zeitsegment	1991 - September 2014	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(vildagliptin or galvus or laf237 or (laf adj "237") or DPP728 or (DPP adj "728")).mp.	144
	Davon 0 Dubletten	144

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.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:

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

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

Randomisierte, kontrollierte Studien mit Vildagliptin

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	28. Oktober 2014
<b>Suchstrategie</b>	diabetes [CONDITIONS] AND ( "vildagliptin" OR "LAF" "LAF237" OR "Galvus") [INTERVENTIONS]
<b>Treffer</b>	133

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	28. Oktober 2014
<b>Suchstrategie</b>	diabetes [CONDITIONS] AND ( "vildagliptin" OR "LAF" "LAF237" OR "Galvus") [INTERVENTIONS]
<b>Treffer</b>	204

<b>Studienregister</b>	EUCTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	28. Oktober 2014
<b>Suchstrategie</b>	vildagliptin OR galvus OR LAF237*
<b>Treffer</b>	67

<b>Studienregister</b>	Pharmnet-bund.de
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	28. Oktober 2014
<b>Suchstrategie</b>	vildagliptin OR LAF? OR galvus [active substance] OR (vildagliptin OR LAF? OR galvus) [ITitle]
<b>Treffer</b>	25

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### Thema:

Randomisierte, kontrollierte Studien mit Vildagliptin

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
(1)	Ahren B, Pacini G, Tura A, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related insulin processing contributes to the enhancement of B-cell function by the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. Hormone and Metabolic Research. 2007;39(11):826-9.	andere Endpunkte (Verhältnis von Proinsulin zu Insulin)
(2)	Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: Benefits and risks of vildagliptin monotherapy. Diabetes Care. 2007;30(12):3017-22.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(3)	Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008(2).	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(4)	Pratley RE, Schweizer A, Rosenstock J, Foley JE, Banerji MA, Pi-sunyer FX, et al. Robust improvements in fasting and prandial measures of beta-cell function with vildagliptin in drug-naive patients: Analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008;10(10):931-8.	Review ohne zusätzlich relevante Studie



(5)	Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Drug evaluation: Vildagliptin-metformin single-tablet combination. <i>Advances in Therapy</i> . 2009;26(2):138-54.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(6)	Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2010;12(6):495-509.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(7)	Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: Value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. <i>Vascular Health and Risk Management</i> . 2011;7(1):49-57.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(8)	Otterbeck PE, Banerji MA. The efficacy and safety of vildagliptin in the GALIANT trial: Chronic kidney disease and other applications. <i>Expert Review of Endocrinology and Metabolism</i> . 2011;6(2):143-51.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(9)	Dejager S, Schweizer A. Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: Clinical experience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management. <i>Diabetes Therapy</i> . 2011;2(2):51-66.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(10)	Zhan M, Wu FB, Huang J, Tang Y. Vildagliptin versus placebo in treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> . 2011;11(9):1070-7.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(11)	Guarino E, Nigi L, Patti A, Fondelli C, Dotta F. Combination therapy with metformin plus vildagliptin in type 2 diabetes mellitus. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2012;13(9):1377-84.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(12)	Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . 2012;37(4):386-98.	Review ohne zusätzlich relevante Studie

(13)	Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Raghianti B, et al. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: Meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Advances in Therapy</i> . 2012;29(9):736-46.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(14)	Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: Meta-analysis. Eficacia y seguridad de los inhibidores de dipeptidil-peptidasa-4 (dpp-4) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Un meta- analisis. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2012;46(11):1453-69.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(15)	Gibbs JP, Fredrickson J, Barbee T, Correa I, Smith B, Lin SL, et al. Quantitative model of the relationship between dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition and response: Meta-analysis of alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin efficacy results. <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> . 2012;52(10):1494-505.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(16)	Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2013;15(2):112-20.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(17)	Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2012;14(12):1061-72.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(18)	Green JB. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Cardiovascular safety. <i>Postgraduate Medicine</i> . 2012;124(4):54-61.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(19)	Mikhail N. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. <i>Postgraduate Medicine</i> . 2012;124(4):138-44.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(20)	Yousefzadeh P, Wang X. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular disease risks in type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Diabetes Research</i> . 2013;2013.	Review ohne zusätzlich relevante Studie

(21)	Alsaweer A. Therapeutic choices within diabetes. Bahrain Medical Bulletin. 2013;35(2).	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(22)	Florenfiu A, Lichiardopol R. Vildagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. 2013;20(2):165-76.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(23)	Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013;15(10):938-53.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(24)	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16(1):48-56.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(25)	Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM, Hoekstra JBL, Scholten RJPM, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: A systematic review and meta-analysis. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2014;30(1):11-22.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(26)	Dhindsa S, Jialal I. Potential anti-atherosclerotic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus topical collection on macrovascular complications in diabetes. Current Diabetes Reports. 2014;14(2).	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(27)	Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2014;30(3):241-56.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(28)	Wong MCS, Wang HHX, Kwan MWM, Zhang DDX, Liu KQL, Chan SWM, et al. Comparative effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue as add-on therapies to sulphonylurea among diabetes patients in the asia-pacific region: A systematic review. PLoS ONE. 2014;9(3).	Review ohne zusätzlich relevante Studie

(29)	Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors: Meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20, 053 patients. <i>Endocrine</i> . 2014;46(1):43-51.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(30)	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases</i> . 2014;24(7):689-97.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(31)	Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. <i>BMJ Open</i> . 2014;4(6).	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(32)	Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: Meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. <i>Cardiovascular Therapeutics</i> . 2014;32(4):147-58.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(33)	Agarwal S, Parashar A, Menon V. Meta-analysis of the cardiovascular outcomes with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: Validation of the current FDA mandate. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> . 2014;14(3):191-207.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(34)	Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. <i>Endocrine</i> . 2014;46(3):406-19.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(35)	Kim J, Samson SL. Cardiovascular effects of incretin therapy in diabetes care. <i>Metabolic Syndrome and Related Disorders</i> . 2014;12(6):303-10.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(36)	Garcia RMR, Rezende PC, Hueb W. Impact of hypoglycemic agents on myocardial ischemic preconditioning. <i>World Journal of Diabetes</i> . 2014;5(3):258-66.	Review ohne zusätzlich relevante Studie

(37)	Tomkin GH. Treatment of type 2 diabetes, lifestyle, GLP1 agonists and DPP4 inhibitors. <i>World Journal of Diabetes</i> . 2014;5(5):636-50.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(38)	Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. <i>Hypertension</i> . 2009;54(3):516-23.	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin möglich)
(39)	Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. [Review] [46 refs]. <i>JAMA</i> . 2007;298(2):194-206.	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin möglich)

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### Thema:

Randomisierte, kontrollierte Studien mit Vildagliptin (clinicaltrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Federal University of Sao Paulo. NCT01559025 - Evaluation of Vildagliptin (Galvus) as add-on to Insulin in New-onset Type 1 Diabetes Mellitus (CLAF237ABR01T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.05.2014; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559025">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559025</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)
(2)	Lund University. NCT01147276 - Vildagliptin and the Glucagon Response to Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. 2012 [Zuletzt aktualisiert 21.09.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147276">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147276</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)
(3)	Lund University. NCT01219400 - Vildagliptin and the Glucagon Response to Hypoglycemia in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219400">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219400</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(4)	Seoul National University. NCT01099137 - Effect of Vildagliptin in Type 2 Diabetes Treated With Sulphonylurea and Metformin. 2014 [Zuletzt aktualisiert 26.05.2014; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099137">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01099137</a> .	andere Population (dreifach-Kombinationstherapie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(5)	Novartis. NCT00633997 - Assessment of the Skin-concentration of Vildagliptin 50 mg Every 12 Hours for 10 Days in Healthy Subjects and Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2224). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.09.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633997">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633997</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(6)	Novartis. NCT00099944 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2305). 2012 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099944">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099944</a> .	andere Vergleichstherapie (Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff)
(7)	Novartis. NCT00106340 - Vildagliptin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2308). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.12.2012; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106340">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106340</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(8)	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. NCT01822548 - Effect of Vildagliptin vs. Glibenclamide on Circulating Endothelial Progenitor Cell Number Type 2 Diabetes. 2013 [Zuletzt aktualisiert 28.03.2013; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822548">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822548</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(9)	Novartis. NCT00099853 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2304). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099853">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099853</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit einem Glitazon)
(10)	Novartis. NCT00099866 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Metformin in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099866">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099866</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(11)	Novartis. NCT01159249 - Long-term Safety Study of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1308). 2012 [Zuletzt aktualisiert 06.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159249">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159249</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(12)	Novartis. NCT00138554 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2304E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138554">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138554</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit einem Glitazon)
(13)	Novartis. NCT01497522 - Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLMF237A1301). 2013 [Zuletzt aktualisiert 11.03.2013; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497522">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497522</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(14)	Novartis. NCT00101712 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Mild Hyperglycemia (CLAF237A2307). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101712">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101712</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(15)	Novartis. NCT00382096 - Efficacy of Fixed Combination Therapy of Vildagliptin and Metformin Compared to the Individual Monotherapy Components in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLMF237A2302). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00382096">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00382096</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(16)	Novartis. NCT00102466 - Vildagliptin Compared to Gliclazide in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2338). 2013 [Zuletzt aktualisiert 03.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102466">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102466</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(17)	Novartis. NCT01862263 - Effect of 13-Week Treatment With Vildagliptin as Add-On Therapy to Improve Glucose Variability in Type II Diabetes (CLAF237AMX01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.06.2014; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01862263">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01862263</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(18)	Novartis. NCT01541956 - Efficacy of Vildagliptin as an Add-on Therapy to Metformin Compared to Metformin Up-Titration in Chinese Patients With Type 2 Diabetes (VISION) (CLAF237ACN01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541956">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541956</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(19)	Novartis. NCT00102388 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Gliclazide in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2310). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.09.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102388">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102388</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(20)	Novartis. NCT00651105 - Effect of LAF237 on Glucagon Secretion in Patients With Type 2 Diabetes and in Healthy Subjects (CLAF237A2347). 2009 [Zuletzt aktualisiert 05.11.2009; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651105">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651105</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(21)	Novartis. NCT00351884 - Efficacy of Vildagliptin 100 MG as Compared to Placebo as Add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A23103). 2011 [Zuletzt aktualisiert 28.02.2011; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351884">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351884</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(22)	Novartis. NCT01582243 - Safety and Efficacy of Vildagliptin Plus Metformin (SPC) Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (CLAF237ATW03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 15.04.2014; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582243">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582243</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(23)	Novartis. NCT00260156 - A Clinical Study to Assess the Effect of Vildagliptin on Beta Cell Function in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2381). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260156">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260156</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(24)	Novartis. NCT00383578 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Metformin in Elderly Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2398). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383578">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383578</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(25)	Novartis. NCT00396071 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Placebo on the Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin (CLAF237A2387). 2008 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2008; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396071">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396071</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(26)	Novartis. NCT00237237 - Vildagliptin Compared to Pioglitazone in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2354). 2008 [Zuletzt aktualisiert 21.08.2008; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237237">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237237</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(27)	Novartis. NCT00099931 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2311). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099931">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099931</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(28)	Novartis. NCT00099892 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2303). 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099892">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099892</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(29)	Novartis. NCT00099918 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Rosiglitazone in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2327). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099918">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099918</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(30)	Novartis. NCT00120536 - Efficacy and Safety of Three Doses of Vildagliptin in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2384). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120536">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120536</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(31)	Novartis. NCT00110240 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Acarbose in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2323). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110240">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110240</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(32)	Novartis. NCT00325429 - Long-Term Safety Study of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1304). 2009 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2009; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325429">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325429</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(33)	Novartis. NCT00396227 - Safety and Efficacy of Vildagliptin vs. Thiazolidinedione as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Not Controlled With Metformin Alone (CLAF237A23119). 2008 [Zuletzt aktualisiert 10.10.2008; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396227">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396227</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(34)	Novartis. NCT00101803 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Pioglitazone in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2355). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101803">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101803</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit einem Glitazon)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(35)	Novartis. NCT00238498 - A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1202). 2012 [Zuletzt aktualisiert 30.04.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238498">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238498</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(36)	Novartis. NCT00380445 - Effect of Vildagliptin on Fat and Muscle Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2379). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380445">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380445</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(37)	Novartis. NCT00099957 - A Clinical Study to Assess the Effect of Vildagliptin on Postprandial Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2217). 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 28.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099957">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099957</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(38)	Novartis. NCT00099905 - A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Three Doses of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099905">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099905</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(39)	Novartis. NCT00138606 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2311E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138606">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138606</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(40)	Novartis. NCT00138515 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2303E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138515">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138515</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(41)	Novartis. NCT00138541 - Extension to a Study to Assess the Efficacy and Safety of Three Doses of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138541">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138541</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(42)	Novartis. NCT00138580 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2305E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138580">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138580</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(43)	Novartis. NCT00138619 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Rosiglitazone in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2327E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138619">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138619</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(44)	Novartis. NCT00138567 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Metformin in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2309E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138567">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138567</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(45)	Novartis. NCT01766778 - Early add-on Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin (CLAF237AHK01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766778">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766778</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(46)	Novartis. NCT00351507 - A Study to Assess the Effects of Vildagliptin on Gastric Emptying in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2343). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351507">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351507</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(47)	Novartis. NCT00368134 - To Compare the Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Voglibose in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1301). 2007 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2007; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368134">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368134</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(48)	Hospital de Basel. NCT02145611 - Vildagliptin vs. Glibenclamide in Endothelial Function in Type 2 Diabetes and Hypertension (CLAF237ABR07T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 22.05.2014; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145611">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145611</a> .	andere Population (Patienten mit Metformin-Intoleranz ausgeschlossen)
(49)	Novartis. NCT00351832 - A Study To Compare the Effect of Vildagliptin Compared to Placebo in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1303). 2007 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2007; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351832">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351832</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(50)	Novartis. NCT01758380 - Vildagliptin Compared to Gliclazide as Dual Therapy With Metformin in Muslim Patients With Type 2 Diabetes Fasting During Ramadan (CLAF237A2411). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.10.2013; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758380">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758380</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(51)	Novartis. NCT01528254 - A Study to Compare Combination Regimen With Vildagliptin & Metformin Versus Metformin in Treatment-naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CLAF237A23156). 2014 [Zuletzt aktualisiert 01.10.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528254">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528254</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(52)	Novartis. NCT00390520 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2386). 2009 [Zuletzt aktualisiert 13.07.2009; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390520">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390520</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(53)	Novartis. NCT00396357 - Efficacy/Safety of Vildagliptin and Metformin Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Not Well Controlled With Metformin Alone (CLAF237A23104). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.12.2012; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396357">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396357</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(54)	Novartis. NCT00822211 - Efficacy of add-on Therapy With Vildagliptin in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Prior Metformin Monotherapy (CLAF237A23140). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00822211">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00822211</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(55)	Novartis. NCT00389415 - Long Term Safety of Vildagliptin (100mg qd) In Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1303E1). 2008 [Zuletzt aktualisiert 26.11.2008; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389415">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389415</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(56)	Novartis. NCT01582230 - Efficacy and Safety of Vildagliptin 50mg Bid as an add-on Therapy to Insulin With or Without Metformin, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CLAF237A23155). 2013 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2013; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582230">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582230</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(57)	Novartis. NCT00616811 - Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (CLAF237A23138). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616811">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616811</a> .	andere Population (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz)
(58)	Novartis. NCT00351585 - A Study to Evaluate the Effect of Vildagliptin on the Maximum Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2344). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351585">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351585</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(59)	Novartis. NCT01357252 - Vildagliptin add-on to Glimepiride Versus Placebo Added to Glimepiride in Type 2 Diabetes (CLAF237A23154). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.04.2014; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357252">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357252</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(60)	Novartis. NCT00646542 - Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Renal Insufficiency (CLAF237A23137). 2013 [Zuletzt aktualisiert 03.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00646542">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00646542</a> .	andere Population (Patienten mit Niereninsuffizienz)
(61)	Novartis. NCT00770081 - Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (28-week Extension Study) (CLAF237A23138E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770081">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770081</a> .	andere Population (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz)
(62)	Novartis. NCT00101673 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes With HbA1c 9-11 (CLAF237A2329). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101673">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101673</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(63)	Medical University of Vienna. NCT00980356 - Vildagliptin in New Onset Diabetes After Transplantation. 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.04.2013; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980356">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980356</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(64)	Novartis. NCT00765830 - Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Renal Insufficiency (28 Week Extension) (CLAF237A23137E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765830">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765830</a> .	andere Population (Patienten mit Niereninsuffizienz)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(65)	Novartis. NCT01257451 - Safety and Efficacy of Galvus in Elderly Type 2 Diabetes Patients (CLAF237A23150). 2012 [Zuletzt aktualisiert 14.12.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257451">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257451</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(66)	Novartis. NCT00494884 - Vildagliptin 100 mg Once Daily vs. Placebo as add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin (CLAF237ADE02). 2009 [Zuletzt aktualisiert 13.07.2009; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494884">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494884</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(67)	Novartis. NCT00138593 - Extension to a Study of the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes With Hemoglobin A1c (HbA1c) 9-11 (CLAF237A2329E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138593">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138593</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(68)	Novartis. NCT00728351 - Efficacy and Safety of Fixed Combination Therapy of Vildagliptin and Metformin (25/1000 mg Bid) in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Prior Metformin Monotherapy (HbA1c 7.0-9.5) (CLMF237A2309). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728351">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728351</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)
(69)	Novartis. NCT00300287 - A 56-Week Extension to a Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Placebo in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes and Mild Hyperglycemia (CLAF237A2307E1). 2007 [Zuletzt aktualisiert 16.07.2007; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00300287">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00300287</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(70)	Novartis. NCT00325117 - To Assess the Efficacy and Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Sulfonylurea Monotherapy (CLAF237A1302). 2007 [Zuletzt aktualisiert 10.05.2007; abgerufen am 02.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325117">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325117</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(71)	Novartis. NCT00380380 - A Study to Assess the Acute Effects of Vildagliptin on Gastric Emptying in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2378). 2012 [Zuletzt aktualisiert 06.05.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380380">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380380</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(72)	Institut für Diabetesforschung Munich. NCT01018602 - PINGUIN (Postpartum Intervention in Women With Gestational Diabetes Using Insulin). 2011 [Zuletzt aktualisiert 24.06.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018602">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01018602</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(73)	Novartis. NCT01309698 - Drug Interaction of Vildagliptin (LAF237) With Voglibose in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1103). 2011 [Zuletzt aktualisiert 10.10.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309698">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309698</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(74)	Mayo Clinic. NCT00952991 - The Effects of LAF237 on Gastric Function in Type 2 Diabetes. 2011 [Zuletzt aktualisiert 22.03.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952991">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952991</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(75)	Hospital de Clinicas de Porto Alegre. NCT01867502 - Effects of Vildagliptin Versus Glibenclamide on Glycemia After Exercise in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237ABR05T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 05.05.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867502">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867502</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(76)	University Hospital Strasbourg. NCT02176681 - A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-label Study of 12 Week Duration to Evaluate the Effect of VILDagliptin Added to Insulin on Glycaemic Control in haemoDIALyzed Patients With Type 2 Diabetes: Probe Analysis of CGM. 2014 [Zuletzt aktualisiert 26.06.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176681">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176681</a> .	andere Population (Hämodialyse-Patienten)
(77)	Msd. 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). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.06.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582308">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582308</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(78)	Novartis. NCT00894868 - Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure (CLAF237A23118). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.04.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894868">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894868</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(79)	Samsung Medical Center. NCT01404676 - The Effect of Vildagliptin Based Treatment Versus Sulfonylurea on Glycemic Variability, Oxidative Stress, GLP-1, and Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes. 2011 [Zuletzt aktualisiert 27.07.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404676">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404676</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(80)	Novartis. NCT01426802 - Vildagliptin 50 mg Twice Daily in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin (CLAF237AEG01). 2011 [Zuletzt aktualisiert 30.08.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426802">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426802</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(81)	Handok Pharmaceuticals. NCT00975065 - Galvus on Met Phase 4 Study : Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Early Combination of Vildagliptin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CLAF237AKR03T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 21.08.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975065">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975065</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(82)	Novartis. NCT00351546 - A Study to Assess the Effects of DPP-4 Inhibition on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes (CLAF237A2352). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351546">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351546</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(83)	Novartis. NCT01224366 - Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CLAF237A23135). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.09.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224366">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224366</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(84)	Korea University Anam. NCT01339143 - Compare the Effect of DPP-IV Inhibitor or TZD on Glycemic Variability and Oxidative Stress in Patient With 2 Diabetes. 2011 [Zuletzt aktualisiert 05.05.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339143">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339143</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(85)	Novartis. NCT01811485 - Study of Efficacy and Safety LMF237 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Inadequately Controlled With Vildagliptin Monotherapy (CLMF237A1303). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.02.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811485">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811485</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(86)	Novartis. NCT00821977 - Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237B2201). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821977">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821977</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(87)	Novartis. NCT00860288 - Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237B2224). 2013 [Zuletzt aktualisiert 03.01.2013; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860288">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860288</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(88)	Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabete. NCT01757587 - Galvus (Vildagliptin) vs Placebo in Combination With Metformin and Insulin. 2014 [Zuletzt aktualisiert 04.02.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757587">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757587</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(89)	Novartis. NCT01356381 - Study to Assess the Effect of 24 Weeks of Treatment With Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2389). 2013 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356381">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356381</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(90)	Novartis. NCT01196546 - Efficacy and Safety of Combination Therapy of Vildagliptin/Metformin in Patients in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (CLMF237ATH01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196546">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196546</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(91)	University Hospital Toulouse. NCT01452113 - Effect of Autonomic Neuropathy on the Efficacy of a DPP-IV Inhibitor (Galvus) Therapy. 2014 [Zuletzt aktualisiert 11.03.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452113">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452113</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(92)	Qianfoshan Hospital Lin Liao. NCT01703637 - Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin, Vildagliptin and Saxagliptin. 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.11.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703637">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703637</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(93)	Novartis. NCT00312130 - A Study to Evaluate the Effects of Vildagliptin on the Insulin Response to Glucose in Subjects With Pre-diabetes (CLAF237A2345). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312130">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312130</a> .	andere Population (Prädiabetes)
(94)	Pusan National University. NCT01882907 - Safety and Efficacy Study to Compare Vildagliptin to Pioglitazone as Adding on Metformin in Type 2 Diabetes (CLAF237AKR05T). 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.06.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882907">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882907</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(95)	Novartis. NCT01238978 - Phase 4 Study in the Elderly Patients With T2DM (CLAF237AFR03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238978">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238978</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(96)	Second University of Naples. NCT02142309 - Glycemic Durability After Metformin Failure. 2014 [Zuletzt aktualisiert 15.05.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142309">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142309</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(97)	Radboud University. NCT01000688 - Vildagliptin and Endothelium-dependent Vasodilatation. 2010 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2010; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000688">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000688</a> .	andere Intervention (Behandlung mit Vildagliptin und Acarbose)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(98)	Novartis. NCT01518101 - Vildagliptin Veresus Liraglutide - Patient Preference After Receiving Both Medications (CLMF237ADE03). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.08.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518101">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518101</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(99)	Lund University. NCT02089438 - DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function. 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089438</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(100)	Novartis. NCT00468039 - A Sub-study to LMF237A2302 to Assess the Effect of 24 Weeks Treatment With Initial Combination of Vildagliptin Plus Metformin (CLMF237A2302S1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.01.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468039">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468039</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(101)	Novartis. NCT02002221 - Study of Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Insulin Therapy in T2DM Patients (CLAF237A1405). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002221">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002221</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(102)	Novartis. NCT01233622 - Safety and Efficacy of Galvus as add-on Therapy to Metformin Plus Glimepiride (CLAF237A23152). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.09.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233622">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233622</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(103)	Msd. NCT01537120 - Evaluation of Continuous Glucose Monitoring in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0000-258 AM2). 2014 [Zuletzt aktualisiert 26.09.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537120">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537120</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(104)	Seoul National University. NCT01812122 - Effects of Vildagliptine and Glimepiride on Glucose Variability. 2014 [Zuletzt aktualisiert 21.05.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812122">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812122</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(105)	Novartis. NCT02007278 - Glycemic Excursions in Type 2 Diabetic Patients With Vildagliptin and Metformin Versus Vildagliptin and Glimepiride (CLAF237ACO01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007278">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007278</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(106)	Aristotle University Of Thessaloniki. NCT01001962 - Double Blind Placebo Study of Vildagliptin in Prehypertensives Type II Diabetics (Prediab). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.02.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001962">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001962</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(107)	Centro de Diabetes Curitiba. NCT01679899 - Effect of Anti-diabetic Drugs on Bone Metabolism and Glycemic Variability. 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.07.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679899">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679899</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(108)	Second University of Naples. NCT01472432 - DPP IV Inhibition Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes. 2011 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472432">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472432</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(109)	Novartis. NCT01398592 - Vildagliptin Versus Sitagliptin - Differences in Fasting Plasma Glucose Lowering Efficacy (CLMF237ADE02). 2013 [Zuletzt aktualisiert 11.02.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398592">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398592</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(110)	Novartis. NCT00818571 - Pharmacokinetics of Vildagliptin in Mild, Moderate and Severe Renal Impaired Patients (CLAF237B2202). 2010 [Zuletzt aktualisiert 23.09.2010; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818571">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818571</a> .	andere Population (kein Typ-2-Diabetes)
(111)	Novartis. NCT00567047 - Pharmacokinetic Study of Vildagliptin in Patients With Renal Impairment (CLAF237A2115). 2009 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2009; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567047">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567047</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(112)	Nagaoka Red Cross Hospital. NCT01588587 - DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients. 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588587">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588587</a> .	anderer Studientyp (Kohortenstudie)
(113)	University of Texas. NCT00230464 - Acute Metabolic Effects of LAF 237 in Type 2 Diabetics (CLAF237A2346). 2006 [Zuletzt aktualisiert 03.01.2006; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00230464">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00230464</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(114)	Novartis. NCT00572650 - Pharmacokinetic Study of LAF237 and Its Metabolites in Mild Renal Impaired Patients (CLAF237A2117). 2012 [Zuletzt aktualisiert 30.04.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00572650">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00572650</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(115)	Sheba Medical Center. NCT01604213 - Effects of Vildagliptin/Metformin Combination on Markers of Atherosclerosis, Thrombosis, and Inflammation in Diabetics With Coronary Artery Disease. 2013 [Zuletzt aktualisiert 29.07.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604213">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604213</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(116)	Novartis. NCT01262586 - Vildagliptin Glycemic Profiles Assessment Using a Continuous Glucose Monitoring Device (CLAF237A23151). 2012 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262586">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262586</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(117)	Novartis. NCT01910441 - Comparison of Vildagliptin vs. Glimepiride on Glucose Variability in Metformin Uncontrolled Type 2 Diabetic Patients (CLAF237AIN03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.07.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910441">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910441</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(118)	Novartis. NCT01871558 - Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin (CLAF237AFR07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 04.04.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871558">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871558</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(119)	Novartis. NCT01193296 - Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) (CLAF237AFR02). 2012 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193296</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(120)	University of Zurich. NCT01426737 - The Swiss Glucose Variability Study (CLAF237ACH02T). 2011 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426737">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426737</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(121)	Novartis. NCT01686932 - Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function (CLAF237ADE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686932">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686932</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(122)	ikfe GmbH. NCT01565096 - Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Moderate Metabolic Control During Metformin Monotherapy (CLAF237ADE06T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.03.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565096">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565096</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(123)	Johann Wolfgang Goethe University. NCT00936234 - Functional Improvement of Progenitor Cells and Endothelial Function by Vildagliptin in Diabetes Mellitus (FINNjA-DM). 2011 [Zuletzt aktualisiert 21.06.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936234">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936234</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(124)	Bezmialem Vakif University. NCT01963130 - Does Vildagliptin Affect Portal Vein Pressure In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus? A Cross Sectional Study. 2013 [Zuletzt aktualisiert 11.10.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963130">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963130</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(125)	Astellas Pharma. 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. 2014 [Zuletzt aktualisiert 16.10.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242228</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(126)	Rio de Janeiro State University. NCT01827280 - Acute and Short-term Chronic Effects of Galvus (Vildagliptin) in Diabetes Type 2 Obese Women. 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.04.2013; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827280">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827280</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(127)	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. NCT01065298 - Efficacy Of Autologous Bone Marrow Derived Stem Cell Transplantation In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus-2. 2010 [Zuletzt aktualisiert 10.02.2010; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065298">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065298</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(128)	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. NCT01759823 - Cultured Mesenchymal Stem Cell Transplantation in T2DM. 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2014; abgerufen am 08.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759823">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759823</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(129)	Novartis. NCT00237250 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Subjects With Impaired Glucose Tolerance (CLAF237A2357). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.05.2012; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237250">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237250</a> .	andere Population (Prädiabetes)
(130)	Medical University of Vienna. NCT01346254 - Glucose Control in Pre-Diabetic Renal Transplant Patients. 2011 [Zuletzt aktualisiert 02.12.2011; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346254">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346254</a> .	andere Population (Prädiabetes)
(131)	Seoul National University. NCT01922492 - Effect of Islet Autotransplantation Compared to Oral Antidiabetic Drug. 2014 [Zuletzt aktualisiert 23.01.2014; abgerufen am 03.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922492">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922492</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(132)	Erasmus University Hospital. NCT02244164 - Pathophysiological Study of the Increase in Pancreatic Volume in Type 2 Diabetes Treatments 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.09.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244164</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Thema:

Randomisierte, kontrollierte Studien mit Vildagliptin (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	University Hospital Strasbourg. NCT02176681 - A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-label Study of 12 Week Duration to Evaluate the Effect of VILDagliptin Added to Insulin on Glycaemic Control in haemoDIALyzed Patients With Type 2 Diabetes: Probe Analysis of CGM (5706). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.07.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02176681">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02176681</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(2)	Lund University. NCT02089438 - DPP-4 Inhibition, Incretins and Islet Function (200A). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02089438">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02089438</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(3)	India Diabetes Research Foundation. CTRI/2014/01/004301 - A clinical trial to study the effects of two drugs, Vildagliptin and Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.10.2014; abgerufen am 09.11.2104]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004301</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(4)	Novartis. CTRI/2013/12/004244 - Study to compare effect of Vildagliptin vs. Glimepiride on glucose variation in patients not controlled on metformin alone (CLAF237AIN03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2013/12/004244">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2013/12/004244</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(5)	Novartis. NCT02007278 - Glycemic Excursions in Type 2 Diabetic Patients With Vildagliptin and Metformin Versus Vildagliptin and Glimepiride (CLAF237ACO01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02007278">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02007278</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(6)	Guangzhou Medical University. ChiCTR-TRC-13003858 - The study of Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor's efficacy and safety when it is applied on type 2 diabetes whose blood suger was poorly controlled with original oral antidiabetic drug. 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003858">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003858</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(7)	Kyorin University of Medicine. JPRN-UMIN000012137 - Comparison study between sitagliptin and vildagliptin on the glucose fluctuation and endothelial function. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012137">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012137</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(8)	Royal Adelaide Hospital. ACTRN12613001158752 - A study to evaluate whether the glucose-lowering efficacy of vildagliptin is influenced by the rate of intraduodenal glucose delivery in type 2 diabetes (130927). 2014 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613001158752">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613001158752</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(9)	Naka Kinen Clinic. JPRN-UMIN000011862 - Examination of the usefulness of DPP-4 inhibitor in the treatment of type 2 diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011862</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(10)	Afar. EUCTR2013-002955-13 - Effects of vildagliptin and glimepiride on variability of glycemic values and cardiovascular risk in diabetic patients is not well controlled with insulin evening (GV2013). 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.02.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002955-13-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002955-13-IT</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin und Insulin)
(11)	Nippon Medical School. JPRN-UMIN000011851 - The efficacy of vildagliptin on type 2 diabetic patients with basal-bolus insulin therapy in the short-term hospitalization (single-center, randomized, open-label, controlled study). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011851">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011851</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(12)	Baker IDI Heart and Diabetes Institute. ACTRN12613001056785 - Vildagliptin in type 1 diabetes mellitus added to insulin. 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.02.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613001056785">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613001056785</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)
(13)	Keio University. JPRN-UMIN000011828 - Efficacy and safety of combination therapy of vildagliptin and insulin. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011828</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(14)	Makoto Ayaori. JPRN-UMIN000011746 - Prospective, randomized, open-label, clinical trial evaluating the effects of vildagliptin on progression of atherosclerotic plaques in type 2 diabetic patients. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011746">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011746</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(15)	Saitama Medical University. JPRN-UMIN000011101 - The inhibitory effects of the DPP-4 inhibitor for progression of diabetic nephropathy, in the patients with type 2 diabetes in Japan. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011101">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011101</a> .	andere Population (diabetische Nephropathie)
(16)	Novartis. NCT01910441 - Comparison of Vildagliptin vs. Glimepiride on Glucose Variability in Metformin Uncontrolled Type 2 Diabetic Patients (CLAF237AIN03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 21.07.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01910441">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01910441</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(17)	Hokkaido University Sapporo. JPRN-UMIN000011063 - Study for the effects of vildagliptin in combination with metformin on vascular endothelial function and systemic metabolism in patients with type 2 diabetes; multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel group comparison. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011063">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011063</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(18)	Vilela-Martin JF. NCT02145611 - Vildagliptin vs. Glibenclamide in Endothelial Function in Type 2 Diabetes and Hypertension (CLAF237ABR07T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02145611">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02145611</a> .	andere Population (Patienten mit Metformin-Intoleranz ausgeschlossen)
(19)	Novartis. NCT01871558 - Vildagliptin/Metformin in T2DM Patients Starting Basal Insulin (CLAF237AFR07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01871558">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01871558</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(20)	Pusan National University. NCT01882907 - Safety and Efficacy Study to Compare Vildagliptin to Pioglitazone as Adding on Metformin in Type 2 Diabetes (CLAF237AKR05T). 2013 [Zuletzt aktualisiert 24.06.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01882907">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01882907</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(21)	Novartis. NCT01862263 - Effect of 13-Week Treatment With Vildagliptin as Add-On Therapy to Improve Glucose Variability in Type II Diabetes (CLAF237AMX01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 16.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01862263">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01862263</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(22)	Hospital de Clinicas de Porto Alegre. NCT01867502 - Effects of Vildagliptin Versus Glibenclamide on Glycemia After Exercise in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237ABR05T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01867502">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01867502</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(23)	Kaur K. CTRI/2013/04/003582 - To compare the effect of pioglitazone vs vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients not responding to combination of metformin and sulfonylureas. 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2013/04/003582">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2013/04/003582</a> .	andere Population (dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin)
(24)	Naga Municipal Hospital. JPRN-UMIN000010543 - Comparison of metformin and vildagliptin in type 2 diabetes assessed by meal tolerance test. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010543">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010543</a> .	andere Population (Cross-over Studie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(25)	Malabu UH. ACTRN12613000418774 - Effects of Galvus (Vildagliptin) on Markers of Inflammation in Diabetic Foot Ulcer: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. 2013 [Zuletzt aktualisiert 22.03.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000418774">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000418774</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(26)	Yokohama City University. JPRN-UMIN000010481 - Effect of miglitol and vildagliptin on gastrointestinal hormone. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010481</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(27)	Surugadai Nihon University Hospital. JPRN-UMIN000010451 - Clinical study on the effects of vildagliptin on glucose and lipid profiles in patients type 2 diabetes mellitus. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010451</a> .	andere Endpunkte (Lipidprofil)
(28)	Yokohama City University. JPRN-UMIN000010445 - Comparison of DPP-4 inhibitors, vildagliptin and linagliptin in type2 diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010445">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010445</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(29)	Yokohama City University. JPRN-UMIN000010397 - Effect of combination therapy with DPP-4 inhibitor and omega 3-fatty acid on glycemic control in type2 diabetes with dyslipidemia. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010397">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010397</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(30)	Hokkaido University. JPRN-UMIN000010199 - Comparison of vildagliptin versus sitagliptin in combination with insulin using continuous glucose monitoring -prospective, randomized, open-label study. 2014 [Zuletzt aktualisiert 16.09.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010199">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010199</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(31)	Wakayama Medical University. JPRN-UMIN000010247 - Effect of Vildagliptin and Glimepiride in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010247">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010247</a> .	andere Population (Patienten mit akutem Myokardinfarkt)
(32)	Seoul National University. NCT01812122 - Effects of Vildagliptine and Glimepiride on Glucose Variability (CGMS_SU_Gliptin). 2014 [Zuletzt aktualisiert 02.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01812122">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01812122</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(33)	Shimane University. JPRN-UMIN000010176 - The effects of add-on therapy of DPP4 inhibitor, Vildagliptin, on glucose control and diabetic complication in type 2 diabetes mellitus treated with insulin administration. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010176</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(34)	Okayama University. JPRN-UMIN000009947 - Comparison of effect on inflammation and Oxidative stress with Vildagliptin , Nateglinide versus Glimepiride. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009947</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(35)	Hospital Sydney. ACTRN12613000224729 - The efficacy and tolerability of Galvus (Vildagliptin) compared to Sulfonylureas in patients with new onset diabetes after transplantation (NODAT). 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.03.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000224729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000224729</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(36)	Nippon Medical School. JPRN-UMIN000010016 - The effects of DPP-4 inhibitor on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010016">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010016</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(37)	Azienda Ospedaliera di Parma. EUCTR2012-005399-32 - Intervention trial comparing the effect of DPP-IV inhibitor Vildagliptin vs. Glibenclamide on circulating EPCs (DPP-IVEPC). 2013 [Zuletzt aktualisiert 05.08.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005399-32-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005399-32-IT</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(38)	Novartis. NCT01766778 - Early add-on Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin (CLAF237AHK01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01766778">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01766778</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(39)	Novartis. EUCTR2011-005499-41 - Vildagliptin compared to gliclazide as dual therapy with metformin in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan (CLAF237A2411). 2014 [Zuletzt aktualisiert 16.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005499-41-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005499-41-DK</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(40)	Nanfeng Hospital Southern Medical University. ChiCTR-TRC-12002553 - Vildagliptin on glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes in the short-term insulin pump therapy and remission: a prospective, randomized, open, controlled single-center clinical study. 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002553</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(41)	Liao L. NCT01703637 - Efficacy and Safety Comparative Study of Sitagliptin, Vildagliptin and Saxagliptin (qfsnfm-001). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01703637">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01703637</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(42)	Horowitz M. ACTRN12612001005842 - Does the drug Galvus enhance the effects of a protein preload to reduce blood glucose concentrations after a meal? (CLAF237AAU04T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.03.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612001005842">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612001005842</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(43)	Novartis. NCT01686932 - Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function (CLAF237ADE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 18.08.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01686932">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01686932</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(44)	Centro de Diabetes Curitiba. NCT01679899 - Effect of Anti-diabetic Drugs on Bone Metabolism and Glycemic Variability (BoneGlyc). 2013 [Zuletzt aktualisiert 22.07.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01679899">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01679899</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(45)	Juntendo University. JPRN-UMIN000008358 - Vildagliptin versus Standard Therapy on Coronary flow reserve in Type2 Diabetes Mellitus-Juntendo. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=JPRN-UMIN000008358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=JPRN-UMIN000008358</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(46)	University of Tokushima. JPRN-UMIN000008134 - Effects of vildagliptin on vascular endothelial function and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=JPRN-UMIN000008134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=JPRN-UMIN000008134</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(47)	Zerbini Foundation. ISRCTN62282580 - Effect of hypoglycemic agents on ischemic preconditioning in patients with diabetes and symptomatic coronary artery disease. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.11.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=ISRCTN62282580">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=ISRCTN62282580</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(48)	Sheba Medical Center. NCT01604213 - Effects of Vildagliptin/Metformin Combination on Markers of Atherosclerosis, Thrombosis, and Inflammation in Diabetics With Coronary Artery Disease (SHEBA-12-9455-RK-CTIL). 2013 [Zuletzt aktualisiert 05.08.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT01604213">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT01604213</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(49)	Nagaoka Red Cross Hospital. NCT01588587 - DPP-IV Inhibitors Underlying Mechanism of Cancer in Diabetic Patients (7-Kamoi). 2012 [Zuletzt aktualisiert 22.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT01588587">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT01588587</a> .	anderer Studientyp (Kohortenstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(50)	Merck. 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) (2011-005567-25). 2014 [Zuletzt aktualisiert 16.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01582308">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01582308</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(51)	Novartis. NCT01582230 - Efficacy and Safety of Vildagliptin 50mg Bid as an add-on Therapy to Insulin With or Without Metformin, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CLAF237A23155). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01582230">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01582230</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(52)	Novartis. NCT01582243 - Safety and Efficacy of Vildagliptin Plus Metformin (SPC) Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (CLAF237ATW03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01582243">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01582243</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(53)	Jikei University. JPRN-UMIN000007687 - Jikei-Vildagliptin and sitagliptin with CGM TO Real blood glucose control In type 2 diAbetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007687</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(54)	Novartis. EUCTR2011-006118-15 - Comparison of the glyceimic profiles of vildagliptin and sitagliptin treatment in type-2 diabetic patients (CLAF237ADE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006118-15-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006118-15-DE</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(55)	Novartis. NCT01541956 - Efficacy of Vildagliptin as an Add-on Therapy to Metformin Compared to Metformin Up-Titration in Chinese Patients With Type 2 Diabetes (VISION) (CLAF237ACN01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01541956">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01541956</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(56)	University of Birmingham. EUCTR2011-006049-14 - Vildagliptin use in Type 2 Diabetes (RG11_1128). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006049-14-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006049-14-GB</a> .	anderer Studientyp (kein RCT)
(57)	Aragon Institute of Health Sciences. ISRCTN59207763 - Study of laparoscopic biliopancreatic diversion modality for treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI between 30 and 35 (PI10/02340). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.11.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN59207763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN59207763</a> .	andere Vergleichstherapie (laparoskopische Intervention)
(58)	Center for Cardiovascular Interventions Chiba University Hospital. JPRN-UMIN000007255 - Effect of DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) inhibitor for coronary plaque in diabetes patients. 2014 [Zuletzt aktualisiert 16.09.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007255">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007255</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(59)	Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabete. NCT01757587 - Galvus (Vildagliptin) vs Placebo in Combination With Metformin and Insulin (2011-001813-14). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.02.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01757587">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01757587</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(60)	Nippon Medical School. JPRN-UMIN000007111 - The effects of vildagliptin as a DPPIV inhibitor on vascular endothelial and myocardial injury in patients with type II diabetes mellitus. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007111">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007111</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(61)	Yokohama City University. 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. 2014 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007078">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007078</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(62)	Merck. NCT01537120 - Evaluation of Continuous Glucose Monitoring in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-0000-258 AM2) (0000-258). 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.10.14; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01537120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01537120</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(63)	Novartis. NCT01497522 - Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLMF237A1301). 2013 [Zuletzt aktualisiert 18.03.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497522">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497522</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(64)	Federal University of Sao Paulo. NCT01559025 - Evaluation of Vildagliptin (Galvus) as add-on to Insulin in New-onset Type 1 Diabetes Mellitus (CLAF237ABR01T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01559025">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01559025</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(65)	Novartis. EUCTR2011-003712-23 - A study to compare combination regimen with vildagliptin & metformin versus metformin in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus (CLAF237A23156). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003712-23-LT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003712-23-LT</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(66)	Novartis. EUCTR2011-003818-16 - Patient preferences for Eucreas versus Victoza in Type 2 Diabetes mellitus patients (CLMF237ADE03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003818-16-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003818-16-DE</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(67)	ikfe GmbH. EUCTR2011-004286-32 - Effect of adding Vildagliptin on beta cell function and the cardiovascular risk in patients with moderate metabolic control during metformin monotherapy (CLAF237ADE06T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004286-32-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004286-32-DE</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(68)	Khee Gan S. ACTRN12611000992909 - The effect of Galvus on post-meal artery function and triglyceride levels in Type 2 diabetic individuals with high triglyceride levels who are on a statin medication. 2013 [Zuletzt aktualisiert 22.02.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611000992909">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611000992909</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(69)	Saitama Medical University. 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. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006217">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006217</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(70)	Novartis. NCT01426802 - Vildagliptin 50 mg Twice Daily in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin (CLAF237AEG01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01426802">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01426802</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(71)	Yokohama City University. JPRN-UMIN000005813 - Comparison of vildagliptin and alogliptin in patient with type 2 diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005813">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005813</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(72)	Hokkaido University. JPRN-UMIN000005627 - Effects of sitagliptin and vildagliptin on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes - prospective open-label controlled study. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005627">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005627</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(73)	Novartis. NCT01356381 - Study to Assess the Effect of 24 Weeks of Treatment With Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2389). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01356381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01356381</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(74)	Novartis. NCT01357252 - Vildagliptin add-on to Glimepiride Versus Placebo Added to Glimepiride in Type 2 Diabetes (CLAF237A23154). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01357252">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01357252</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(75)	University of Zurich. NCT01426737 - The Swiss Glucose Variability Study (CLAF237ACH02T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01426737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01426737</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(76)	Korea University Anam. NCT01339143 - Compare the Effect of DPP-IV Inhibitor or TZD on Glycemic Variability and Oxidative Stress in Patient With 2 Diabetes (AN10016-002). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01339143">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01339143</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(77)	Novartis. EUCTR2011-000518-21 - Comparison of fasting plasma glucose in patients treated with vildagliptin or sitagliptin (CLMF237ADE02). 2012 [Zuletzt aktualisiert 18.09.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000518-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000518-21-DE</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(78)	Novartis. NCT01309698 - Drug Interaction of Vildagliptin (LAF237) With Voglibose in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1103). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01309698">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01309698</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(79)	University Hospital Toulouse. NCT01452113 - Effect of Autonomic Neuropathy on the Efficacy of a DPP-IV Inhibitor (Galvus) Therapy (1004003). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.04.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01452113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01452113</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(80)	Diabeteszentrum Bad Lauterberg. EUCTR2010-020015-36 - N/A (Nauck-DZBL-2010-1). 2014 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020015-36-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020015-36-DE</a> .	keine Ergebnisse
(81)	Kanazawa University. JPRN-UMIN000004953 - A randomized open study to compare the efficacy and safety of GLP-1 analogue (Liraglutide) versus DPP-4 inhibitor (Vildagliptin) in patients with Type 2 Diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004953</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(82)	Royal Adelaide Hospital. ACTRN12610001104044 - Effects of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibition (vildagliptin) on plasma concentrations of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) during intraduodenal fat infusion. 2013 [Zuletzt aktualisiert 22.02.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12610001104044">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12610001104044</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(83)	Novartis. NCT01238978 - Phase 4 Study in the Elderly Patients With T2DM (CLAF237AFR03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01238978">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01238978</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(84)	Novartis. NCT01224366 - Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CLAF237A23135). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01224366">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01224366</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(85)	Lund University. NCT01219400 - Vildagliptin and the Glucagon Response to Hypoglycemia in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01219400">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01219400</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(86)	Novartis. EUCTR2010-022658-18 - A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients = 70 years (drug-naive or inadequately controlled on oral agents) (CLAF237A23150). 2013 [Zuletzt aktualisiert 17.06.2013; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022658-18-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022658-18-GB</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(87)	Novartis. CTRI/2010/091/001258 - GUARD (GalvUs: A Real World clinical use) (CLAF237A-MAX-IN01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001258</a> .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(88)	Juntendo University. JPRN-UMIN000004010 - Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and nateglinide in type 2 diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.06.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004010">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004010</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Nateglinid)
(89)	Novartis. NCT01193296 - Glycemic Holter Study (Continuous Glucose Monitoring) (CLAF237AFR02). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01193296">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01193296</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(90)	Novartis. NCT01196546 - Efficacy and Safety of Combination Therapy of Vildagliptin/Metformin in Patients in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (CLMF237ATH01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01196546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01196546</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(91)	Novartis. EUCTR2010-021236-34 - Pilot study to assess the difference in glycemc profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device (CLAF237A23151). 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021236-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021236-34-DE</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(92)	Novartis. EUCTR2010-021097-11 - A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes (CLAF237A23152). 2012 [Zuletzt aktualisiert 25.09.2012; abgerufen am 18.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021097-11-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021097-11-DE</a> .	andere Population (dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin)
(93)	Novartis. EUCTR2010-020684-20 - A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus (CLAF237A23135). 2014 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2014; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020684-20-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020684-20-SK</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(94)	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. EUCTR2010-021116-42 - Estudio y resultados de una modalidad de derivación biliopancreática laparoscópica para el tratamiento definitivo de la diabetes tipo 2 en pacientes con IMC entre 30 y 35 (PI10/02340). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021116-42-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021116-42-ES</a> .	andere Vergleichstherapie (laparoskopische Intervention)
(95)	Novartis. NCT01159249 - Long-term Safety Study of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1308). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01159249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01159249</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(96)	Novartis. EUCTR2010-020460-38 - Etude prospective, randomisée, en ouvert, évaluant le bénéfice clinique sur les hypoglycémies après 6 mois de l'addition de la vildagliptine versus celle d'un autre antidiabétique oral, chez des patients âgés diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie - GLYCEMIA (CLAF237AFR03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020460-38-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020460-38-FR</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(97)	Samsung Medical Center. NCT01404676 - The Effect of Vildagliptin Based Treatment Versus Sulfonylurea on Glycemic Variability, Oxidative Stress, GLP-1, and Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes (2010-02-053). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01404676">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01404676</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(98)	Lund University. NCT01147276 - Vildagliptin and the Glucagon Response to Hypoglycemia in Type 1 Diabetes (Diabetes 002). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01147276">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01147276</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)
(99)	CHU Toulouse. EUCTR2010-019599-64 - Effet d'un inhibiteur de la DPP-IV sur la secretion de glucagon au cours du diabete de type 1 avec ou sans neuropathie autonome vegetative (1004003). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 06.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019599-64-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019599-64-FR</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(100)	Seoul National University. NCT01099137 - Effect of Vildagliptin in Type 2 Diabetes Treated With Sulphonylurea and Metformin (SNUBH_ENDO3). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.06.2014; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01099137">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01099137</a> .	andere Population (dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin)
(101)	Novartis. EUCTR2009-018117-40 - Etude prospective, randomisee, comparant les profils glycemiques sur 72 hr obtenus par enregistrement continu du glucose (CSGM) chez des patients diabetiques de type 2 insuffisamment controles par la metformine en monotherapie, apres 8 semaines de traitement adjuvant par Galvus (vildagliptine) ou Januvia (sitagliptine) (CLAF237AFR02). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018117-40-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018117-40-FR</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(102)	Institut für Diabetesforschung München. NCT01018602 - PINGUIN (Postpartum Intervention in Women With Gestational Diabetes Using Insulin) (808040006). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01018602">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01018602</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(103)	University Medical Centre Utrecht. EUCTR2009-010967-18 - Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in combination with metformin in patients with type 2 diabetes - Effect of adding vildagliptin to insulin treatment (DM-UMCU-01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 31.07.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010967-18-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010967-18-NL</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(104)	University of Exeter. EUCTR2009-013100-32 - Does modulating the gut hormones, incretins, modify vascular function, thereby reducing the risk of vascular complications in insulin resistant individuals? (pms.nov.001). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013100-32-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013100-32-GB</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(105)	Aristotle University Of Thessaloniki. NCT01001962 - Double Blind Placebo Study of Vildagliptin in Prehypertensives Type II Diabetics (Prediab) (PREDIAB). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.02.2014; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01001962">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01001962</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(106)	Radboud University. NCT01000688 - Vildagliptin and Endothelium-dependent Vasodilatation (VILD1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01000688">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01000688</a> .	andere Intervention (Behandlung mit Vildagliptin und Acarbose)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(107)	UMC St Radboud. EUCTR2009-016053-18 - The effect of vildagliptin on endothelium-dependent vasodilatation. A double blind, cross-over study in type 2 diabetes (VILD1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2009-016053-18-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2009-016053-18-NL</a> .	andere Intervention (Behandlung mit Vildagliptin und Acarbose)
(108)	Medizinische Universität Wien. EUCTR2009-014830-10 - Glucose Control in Pre-Diabetic Renal Transplant Patients: Efficacy and Safety of Vildagliptin and Pioglitazone - GCPD (GCPD_27july09). 2013 [Zuletzt aktualisiert 08.04.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2009-014830-10-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2009-014830-10-AT</a> .	andere Population (Prädiabetes)
(109)	Medical University of Vienna. NCT00980356 - Vildagliptin in New Onset Diabetes After Transplantation. 2013 [Zuletzt aktualisiert 08.04.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00980356">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00980356</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(110)	Handok Pharmaceuticals. NCT00975065 - Galvus on Met Phase 4 Study: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Early Combination of Vildagliptin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CLAF237AKR03T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00975065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00975065</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(111)	Medizinische Universität Wien. EUCTR2009-014405-14 - Vildagliptin in New Onset Diabetes After Transplantation (ViNODAT). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial (VINODAT). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2009-014405-14-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2009-014405-14-AT</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(112)	Mayo Clinic. NCT00952991 - The Effects of LAF237 on Gastric Function in Type 2 Diabetes (1721-04). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00952991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00952991</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(113)	Charite Universitaetsmedizin Berlin. EUCTR2007-003370-26 - A prospective, single center, double blind, placebo controlled study of adipocytokines, adipose tissue gene expression and hepatic insulin clearance in the therapeutic response to vildagliptin in man (CLAF237ADE03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-003370-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-003370-26-DE</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(114)	Johann Wolfgang Goethe-Universitaet Frankfurt. EUCTR2008-007667-17 - Doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte crossover-Studie zur Erfassung des Effektes einer DPP-IV-Hemmung auf die Zahl und Funktion von Progenitorzellen sowie die Endothelfunktion von Patienten mit Diabetes mellitus Functional Improvement of Progenitor Cells and Endothelial Function by Vildagliptin in Diabetes Mellitus - FINNjA-DM (FINNjA-DM). 2013 [Zuletzt aktualisiert 20.05.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007667-17-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007667-17-DE</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(115)	Helmholtz Zentrum München. EUCTR2007-000634-39 - Postpartum Intervention in Women with Gestational Diabetes using Insulin - PINGUIN (808040006). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-000634-39-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-000634-39-DE</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(116)	Novartis. NCT00860288 - Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237B2224). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00860288">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00860288</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(117)	Novartis. EUCTR2008-005012-41 - A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure (CLAF237A23118). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005012-41-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005012-41-CZ</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(118)	Novartis. NCT00822211 - Efficacy of add-on Therapy With Vildagliptin in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Prior Metformin Monotherapy (CLAF237A23140). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00822211">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00822211</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(119)	Novartis. NCT00821977 - Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237B2201). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00821977">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00821977</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(120)	Novartis. NCT00818571 - Pharmacokinetics of Vildagliptin in Mild, Moderate and Severe Renal Impaired Patients (CLAF237B2202). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00818571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00818571</a> .	andere Population (kein Typ-2-Diabetes)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(121)	Novartis. EUCTR2008-004722-16 - 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 (CLAF237B2224). 2012 [Zuletzt aktualisiert 24.07.2012; abgerufen am 18.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=EUCTR2008-004722-16-BE">http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=EUCTR2008-004722-16-BE</a> .	keine Ergebnisse
(122)	Novartis. EUCTR2008-004412-12 - 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 (CLAF237B2201). 2013 [Zuletzt aktualisiert 05.08.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004412-12-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004412-12-SK</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(123)	Novartis. NCT00770081 - Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (28-week Extension Study) (CLAF237A23138E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00770081">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00770081</a> .	andere Population (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz)
(124)	Novartis. NCT00765830 - Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Renal Insufficiency (28 Week Extension) (CLAF237A23137E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00765830">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00765830</a> .	andere Population (Patienten mit Niereninsuffizienz)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(125)	Ruhr University Bochum. EUCTR2008-004231-38 - Effects of vildagliptin (Galvus) on beta-cell function and turnover in humans (08-BO-VIBH). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.07.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2008-004231-38-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2008-004231-38-DE</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(126)	Novartis. EUCTR2008-001246-21 - A multicenter, double-blind, randomized study to compare the efficacy of 24 weeks treatment with fixed combination therapy of vildagliptin and metformin (25/1000 mg bid) versus metformin monotherapy (1000 mg bid) in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (CLMF237A2309). 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.02.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2008-001246-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2008-001246-21-DE</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)
(127)	Novartis. NCT00728351 - Efficacy and Safety of Fixed Combination Therapy of Vildagliptin and Metformin (25/1000 mg Bid) in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Prior Metformin Monotherapy (HbA1c 7.0-9.5%) (CLMF237A2309). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00728351">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00728351</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)
(128)	Novartis. EUCTR2008-001243-18 - A 28 week extension to a 24 week multi-center, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the safety and tolerability of vildagliptin (50 mg qd) versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal insufficiency (CLAF237A23137E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.07.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2008-001243-18-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2008-001243-18-DE</a> .	andere Population (Patienten mit Niereninsuffizienz)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(129)	Novartis. NCT00651105 - Effect of LAF237 on Glucagon Secretion in Patients With Type 2 Diabetes and in Healthy Subjects (CLAF237A2347). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00651105">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00651105</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(130)	Novartis. NCT00646542 - Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Renal Insufficiency (CLAF237A23137). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00646542">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00646542</a> .	andere Population (Patienten mit Niereninsuffizienz)
(131)	Novartis. NCT00633997 - Assessment of the Skin-concentration of Vildagliptin 50 mg Every 12 Hours for 10 Days in Healthy Subjects and Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2224). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00633997">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00633997</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(132)	Novartis. NCT00616811 - Safety and Tolerability of Vildagliptin Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency (CLAF237A23138). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00616811">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00616811</a> .	andere Population (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz)
(133)	Novartis. NCT00572650 - Pharmacokinetic Study of LAF237 and Its Metabolites in Mild Renal Impaired Patients (CLAF237A2117). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00572650">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00572650</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(134)	Novartis. NCT00567047 - Pharmacokinetic Study of Vildagliptin in Patients With Renal Impairment (CLAF237A2115). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00567047">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00567047</a> .	anderer Studientyp (Pharmakokinetik-Studie)
(135)	Novartis. EUCTR2007-001049-16 - A multi-centre, randomised, double blind, parallel group study to investigate the efficacy and tolerability of treatment (24 weeks double blind phase followed by open-label extension) with either vildagliptin ( Galvus) or placebo combined with metformin in achieving optimal glycaemic control in older patients with type 2 diabetes (CLAF237AGB01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-001049-16-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-001049-16-GB</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(136)	Novartis. EUCTR2007-003723-21 - A multi-center, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the safety and tolerability of 24 weeks treatment with vildagliptin (50 mg qd) versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal insufficiency (CLAF237A23137). 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.06.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-003723-21-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-003723-21-SE</a> .	andere Population (Patienten mit Niereninsuffizienz)
(137)	Novartis. NCT00494884 - Vildagliptin 100 mg Once Daily vs. Placebo as add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin (CLAF237ADE02). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00494884">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00494884</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(138)	Novartis. NCT00468039 - A Sub-study to LMF237A2302 to Assess the Effect of 24 Weeks Treatment With Initial Combination of Vildagliptin Plus Metformin (CLMF237A2302S1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00468039">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00468039</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(139)	Novartis. EUCTR2007-000538-37 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the glucose lowering effect, safety and tolerability of a 24 week treatment with Vildagliptin 100 mg o.a.d. versus placebo followed by a 12 week treatment period with open-label Vildagliptin 100 mg o.a.d. as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with Metformin monotherapy (CLAF237ADE02). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-000538-37-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-000538-37-DE</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(140)	Novartis. EUCTR2006-005969-18 - Estudio multicentrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos para demostrar el efecto de 12 semanas de tratamiento con una combinacion inicial 100 mg de Vildagliptina qd y 1.000 mg de metformina bid comparado con 1.000 mg de metformina bid en pacientes naive con Diabetes Tipo 2 (CLAF237A23122). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-005969-18-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-005969-18-ES</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(141)	Novartis. NCT00396357 - Efficacy/Safety of Vildagliptin and Metformin Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Not Well Controlled With Metformin Alone (CLAF237A23104). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00396357">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00396357</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(142)	Novartis. NCT00396071 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Placebo on the Incretin Effect in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin (CLAF237A2387). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00396071">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00396071</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(143)	Novartis. NCT00396227 - Safety and Efficacy of Vildagliptin vs. Thiazolidinedione as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Not Controlled With Metformin Alone (CLAF237A23119). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00396227">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00396227</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(144)	Novartis. NCT00390520 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2386). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00390520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00390520</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(145)	Novartis. NCT00389415 - Long Term Safety of Vildagliptin (100mg qd) In Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1303E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00389415">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00389415</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(146)	Novartis. EUCTR2006-003771-12 - A multicenter, double-blind, randomized parallel-group study to demonstrate the effect of 24 weeks treatment with vildagliptin 100 mg qd as add-on to metformin 500 mg bid compared to metformin up to 1000 mg bid in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin 500 mg bid monotherapy (CLAF237A23104). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2006-003771-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2006-003771-12-DE</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(147)	Novartis. NCT00383578 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Metformin in Elderly Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2398). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00383578">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00383578</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(148)	Novartis. NCT00382096 - Efficacy of Fixed Combination Therapy of Vildagliptin and Metformin Compared to the Individual Monotherapy Components in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLMF237A2302). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00382096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00382096</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(149)	Novartis. NCT00380380 - A Study to Assess the Acute Effects of Vildagliptin on Gastric Emptying in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2378). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00380380">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00380380</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(150)	Novartis. NCT00380445 - Effect of Vildagliptin on Fat and Muscle Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2379). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00380445">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00380445</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(151)	Novartis. NCT00368134 - To Compare the Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Voglibose in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00368134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00368134</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(152)	Novartis. EUCTR2006-001219-31 - A single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to assess the effect of vildagliptin on the incretin effect in patients with type 2 diabetes treated with metformin (CLAF237A2387). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-001219-31-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-001219-31-DE</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(153)	Novartis. EUCTR2006-001218-34 - A single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to assess the effect of vildagliptin on glucagon counterregulatory response during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes (CLAF237A2386). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-001218-34-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-001218-34-SE</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(154)	Novartis. EUCTR2006-002794-51 - A randomized, double-blind, active-controlled, multicentre study to compare the effect of 24 weeks treatment with a fixed combination therapy of vildagliptin and metformin to the individual monotherapy components in drug naive patients with type 2 diabetes (T2DM) (CLMF237A2302). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002794-51-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002794-51-GB</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(155)	Novartis. EUCTR2006-002466-19 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd or Metformin 1500 mg daily in Elderly Drug Naive Patients with Type 2 Diabetes (CLAF237A2398). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002466-19-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002466-19-DE</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(156)	Novartis. NCT00351507 - A Study to Assess the Effects of Vildagliptin on Gastric Emptying in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2343). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351507</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(157)	Novartis. NCT00351546 - A Study to Assess the Effects of DPP-4 Inhibition on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes (CLAF237A2352). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351546</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(158)	Novartis. NCT00351585 - A Study to Evaluate the Effect of Vildagliptin on the Maximum Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2344). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351585">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351585</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(159)	Novartis. NCT00351884 - Efficacy of Vildagliptin 100 MG as Compared to Placebo as Add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A23103). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351884">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351884</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(160)	Novartis. NCT00351832 - A Study To Compare the Effect of Vildagliptin Compared to Placebo in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1303). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351832">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00351832</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(161)	Novartis. EUCTR2006-001138-42 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd to Placebo as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy (CLAF237A23103). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2006-001138-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2006-001138-42-DE</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(162)	Novartis. NCT00325117 - To Assess the Efficacy and Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Sulfonylurea Monotherapy (CLAF237A1302). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00325117">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00325117</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(163)	Novartis. NCT00325429 - Long-Term Safety Study of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1304). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00325429">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00325429</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(164)	Novartis. NCT00312130 - A Study to Evaluate the Effects of Vildagliptin on the Insulin Response to Glucose in Subjects With Pre-diabetes (CLAF237A2345). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00312130">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00312130</a> .	andere Population (Prädiabetes)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(165)	Novartis. NCT00300287 - A 56-Week Extension to a Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Placebo in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes and Mild Hyperglycemia (CLAF237A2307E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00300287">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00300287</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(166)	Novartis. EUCTR2004-002661-21 - A multicenter, randomized, double-blind active controlled study to compare the effect of 24 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to acarbose up to 100 mg tid in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2323). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002661-21-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002661-21-ES</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(167)	Novartis. NCT00260156 - A Clinical Study to Assess the Effect of Vildagliptin on Beta Cell Function in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2381). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00260156">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00260156</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(168)	Novartis. NCT00238498 - A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A1202). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00238498">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00238498</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(169)	Novartis. NCT00237237 - Vildagliptin Compared to Pioglitazone in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2354). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00237237">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00237237</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(170)	Novartis. NCT00138567 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Metformin in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2309E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138567">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138567</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(171)	Novartis. NCT00138606 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2311E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138606">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138606</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(172)	Novartis. NCT00138515 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2303E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138515">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138515</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(173)	Novartis. NCT00138554 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2304E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138554</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit einem Glitazon)
(174)	Novartis. NCT00138593 - Extension to a Study of the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes With Hemoglobin A1c (HbA1c) 9-11% (CLAF237A2329E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138593">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138593</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(175)	Novartis. NCT00138541 - Extension to a Study to Assess the Efficacy and Safety of Three Doses of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138541">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138541</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(176)	Novartis. NCT00138580 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2305E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138580">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138580</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(177)	Novartis. NCT00138619 - Extension to a Study on the Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Rosiglitazone in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2327E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138619">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00138619</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(178)	Novartis. EUCTR2005-002199-14 - A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid to pioglitazone 30 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (CLAF237A2354). 2012 [Zuletzt aktualisiert 24.04.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-002199-14-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-002199-14-GB</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(179)	Novartis. EUCTR2005-002778-30 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Week Treatment with Vildagliptin (LAF237) 50 mg QD in Subjects with Impaired Glucose Tolerance (IGT) (CLAF237A2357). 2012 [Zuletzt aktualisiert 24.04.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2005-002778-30-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2005-002778-30-GB</a> .	andere Population (Prädiabetes)
(180)	Novartis. NCT00120536 - Efficacy and Safety of Three Doses of Vildagliptin in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2384). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00120536">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00120536</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(181)	Novartis. NCT00110240 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Acarbose in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2323). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00110240">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00110240</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(182)	Novartis. EUCTR2005-000473-22 - A multicenter, randomized, double-blind study to compare the effects of 24 weeks treatment with LAF237 (50 mg qd, 50 mg bid or 100 mg qd) to placebo in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2384). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2005-000473-22-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2005-000473-22-CZ</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(183)	Novartis. NCT00106340 - Vildagliptin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2308). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00106340">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00106340</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(184)	Novartis. EUCTR2004-002136-25 - A 52-week extension to a multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to metformin up to 1000 mg bid in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2309E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002136-25-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002136-25-GB</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(185)	Novartis. EUCTR2004-002940-82 - A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 24 weeks treatment with combination therapy of LAF237 and pioglitazone to LAF237 monotherapy or pioglitazone monotherapy in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2355). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002940-82-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-002940-82-GB</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit einem Glitazon)
(186)	Novartis. NCT00102388 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Gliclazide in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2310). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00102388">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00102388</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(187)	Novartis. NCT00102466 - Vildagliptin Compared to Gliclazide in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2338). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00102466">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00102466</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(188)	Novartis. EUCTR2004-004559-21 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect (up to 5 Years) of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy (CLAF237A2308). 2012 [Zuletzt aktualisiert 24.07.2012; abgerufen am 18.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=EUCTR2004-004559-21-IT">http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=EUCTR2004-004559-21-IT</a> .	keine Ergebnisse (keine Angaben)
(189)	Novartis. NCT00101803 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Pioglitazone in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2355). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00101803">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00101803</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit einem Glitazon)
(190)	Novartis. NCT00101673 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes With HbA1c 9-11% (CLAF237A2329). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00101673">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00101673</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(191)	Novartis. NCT00101712 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Placebo in Patients With Type 2 Diabetes and Mild Hyperglycemia (CLAF237A2307). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00101712">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00101712</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(192)	Novartis. EUCTR2004-005045-35 - A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 24 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to rosiglitazone 8 mg qd in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2327). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-005045-35-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-005045-35-SE</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(193)	Novartis. NCT00099866 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Metformin in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099866">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099866</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(194)	Novartis. NCT00099905 - A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Three Doses of Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099905">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099905</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(195)	Novartis. NCT00099957 - A Clinical Study to Assess the Effect of Vildagliptin on Postprandial Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2217). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099957">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099957</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(196)	Novartis. NCT00099918 - Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Rosiglitazone in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2327). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099918</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(197)	Novartis. NCT00099892 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2303). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00099892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00099892</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(198)	Novartis. NCT00099931 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2311). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00099931">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00099931</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(199)	Novartis. NCT00099944 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2305). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00099944">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00099944</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(200)	Novartis. NCT00099853 - Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2304). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00099853">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=NCT00099853</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit einem Glitazon)
(201)	Novartis. EUCTR2004-001979-18 - Extension de 28 semanas de duracion del estudio multicentrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos que compara el efecto de 24 semanas de tratamiento con 50 mg bid de LAF237 frente a placebo como terapia anadida en pacientes con Diabetes Tipo 2 tratados con insulina (CLAF237A2311E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 07.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2004-001979-18-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TriallID=EUCTR2004-001979-18-ES</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(202)	Hokkaido University Hospital. 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. 2014 [Zuletzt aktualisiert 16.09.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(203)	University Medical Center Utrecht. NTR2022 - Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in patients with type 2 diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 21.07.2104; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2022">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2022</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)



Thema:

Randomisierte, kontrollierte Studien mit Vildagliptin (EU Clinical Trials Register)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. 2007-001049-16 - A multi-centre, randomised, double blind, parallel group study to investigate the efficacy and tolerability of treatment (24 weeks double blind phase followed by open-label extension) with either vildagliptin ( Galvus) or placebo combined with metformin in achieving optimal glycaemic control in older patients with type 2 diabetes (CLAF237AGB01). 2007 [Zuletzt aktualisiert 09.11.2007; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001049-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001049-16</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(2)	Novartis. 2010-021097-11 - A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes (CLAF237A23152). 2011 [Zuletzt aktualisiert 21.11.2011; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021097-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021097-11</a> .	andere Population (dreifach-Kombinationstherapie)
(3)	Novartis. 2011-003712-23 - A 5-year study to compare the durability of glycemic control of a combination regimen with vildagliptin & metformin versus standard-of-care monotherapy with metformin, initiated in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus (CLAF237A23156). 2012 [Zuletzt aktualisiert 15.03.2012; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003712-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003712-23</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(4)	Novartis. 2010-022658-18 - A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients > 70 years (drug-naive or inadequately controlled on oral agents) (CLAF237A23150). 2012 [Zuletzt aktualisiert 14.03.2012; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022658-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022658-18</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(5)	Novartis. 2008-005012-41 - A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure (CLAF237A23118). 2012 [Zuletzt aktualisiert 13.08.2012; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005012-41</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(6)	Novartis. 2010-020684-20 - A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus (CLAF237A23135). 2011 [Zuletzt aktualisiert 24.10.2011; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020684-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020684-20</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(7)	Erasmus Medical Center. 2012-002230-37 - Novel Approach to Detect the Detailed Effects of Vildagliptin on Beta-cell Dynamics in Patients with Early-onset Type 2 Diabetes (CLAF237ANL05T). 2013 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2013; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002230-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002230-37</a> .	andere Population (Prädiabetes)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(8)	Novartis. 2011-006118-15 - Multicentric cross-over trial to assess the glyceimic 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 (CLAF237ADE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.09.2014; abgerufen am 10.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006118-15</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(9)	Novartis. 2006-003771-12 - A multicenter, double-blind, randomized parallel-group study to demonstrate the effect of 24 weeks treatment with vildagliptin 100 mg qd as add-on to metformin 500 mg bid compared to metformin up to 1000 mg bid in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin 500 mg bid monotherapy (CLAF237A23104). 2008 [Zuletzt aktualisiert 30.05.2008; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003771-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003771-12</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(10)	UMC St. Radboud. 2009-016053-18 - The effect of vildagliptin on endothelium-dependent vasodilatation. A double blind, cross-over study in type 2 diabetes. 2009 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2009; abgerufen am 10.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016053-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016053-18</a> .	andere Intervention (Behandlung mit Vildagliptin und Acarbose)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(11)	Novartis. 2008-001243-18 - A 28 week extension to a 24 week multi-center, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the safety and tolerability of vildagliptin (50 mg qd) versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal insufficiency (CLAF237A23137E1). 2011 [Zuletzt aktualisiert 20.04.2011; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001243-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001243-18</a> .	andere Population (Patienten mit Niereninsuffizienz)
(12)	Novartis. 2009-018117-40 - Etude prospective, randomisee, comparant les profils glycemiques sur 72 hr obtenus par enregistrement continu du glucose (CSGM) chez des patients diabetiques de type 2 insuffisamment controles par la metformine en monotherapie, apres 8 semaines de traitement adjuvant par Galvus (vildagliptine) ou Januvia (sitagliptine) (CLAF237AFR02). 2010 [Zuletzt aktualisiert 12.03.2010; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018117-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018117-40</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(13)	Medizinische Universitaet Wien. 2009-014830-10 - Glucose Control in Pre-Diabetic Renal Transplant Patients: Efficacy and Safety of Vildagliptin and Pioglitazone. 2011 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2011; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014830-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014830-10</a> .	andere Population (Prädiabetes)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(14)	Novartis. 2011-005499-41 - A double blind, double dummy, randomised, multi-centre study to assess the tolerability and efficacy profile of vildagliptin compared to gliclazide as dual therapy with metformin in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan (CLAF237A2411). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.11.2012; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005499-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005499-41</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(15)	Novartis. 2010-021236-34 - Pilot study to assess the difference in glycemic profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device (CLAF237A23151). 2011 [Zuletzt aktualisiert 18.03.2011; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021236-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021236-34</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(16)	Novartis. 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 (CLAF237B2201). 2010 [Zuletzt aktualisiert 18.10.2010; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004412-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004412-12</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(17)	Johann Wolfgang Goethe-Universitaet Frankfurt. 2008-007667-17 - Doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte crossover-Studie zur Erfassung des Effektes einer DPP-IV-Hemmung auf die Zahl und Funktion von Progenitorzellen sowie die Endothelfunktion von Patienten mit Diabetes mellitus. 2013 [Zuletzt aktualisiert 22.03.2013; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007667-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007667-17</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(18)	Novartis. 2005-002778-30 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Week Treatment with Vildagliptin (LAF237) 50 mg QD in Subjects with Impaired Glucose Tolerance (IGT) (CLAF237A2357). 2006 [Zuletzt aktualisiert 06.07.2006; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002778-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002778-30</a> .	andere Population (Prädiabetes)
(19)	Novartis. 2010-020460-38 - Etude prospective, randomis,e, en ouvert ,valuant le benefice clinique sur les hypoglycemies apres 6 mois de l'addition de la vildagliptine versus celle d'un autre antidiabetique oral, chez des patients ages diabetiques de type 2, insuffisamment controles par la metformine en monotherapie (CLAF237AFR03). 2010 [Zuletzt aktualisiert 06.09.2010; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020460-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020460-38</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(20)	Medizinische Universitaet Wien. 2009-014405-14 - Vildagliptin in New Onset Diabetes After Transplantation (ViNODAT). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2009 [Zuletzt aktualisiert 27.08.2009; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014405-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014405-14</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(21)	Novartis. 2006-002794-51 - A randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study to compare the effect of 24 weeks treatment with a fixed combination therapy of vildagliptin and metformin to the individual monotherapy components in drug naive patients with type 2 diabetes (CLMF237A2302). 2008 [Zuletzt aktualisiert 04.06.2008; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002794-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002794-51</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(22)	Novartis. 2007-000538-37 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the glucose lowering effect, safety and tolerability of a 24 week treatment with Vildagliptin 100 mg o.a.d. versus placebo followed by a 12 week treatment period with open-label Vildagliptin 100 mg o.a.d. as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with Metformin monotherapy (CLAF237ADE02). 2008 [Zuletzt aktualisiert 07.07.2008; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000538-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000538-37</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(23)	Novartis. 2006-001219-31 - A single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to assess the effect of vildagliptin on the incretin effect in patients with type 2 diabetes treated with metformin (CLAF237A2387). 2007 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2007; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001219-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001219-31</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(24)	Novartis. 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 (CLAF237B2224). 2011 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2011; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004722-16</a> .	keine Ergebnisse (keine Angaben)
(25)	University Medical Centre Utrecht. 2009-010967-18 - Effect of adding vildagliptin to start of insulin treatment in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. 2009 [Zuletzt aktualisiert 11.11.2009; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010967-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010967-18</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(26)	Novartis. 2006-001138-42 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd to Placebo as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy (CLAF237A23103). 2007 [Zuletzt aktualisiert 20.11.2007; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001138-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001138-42</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(27)	University of Birmingham. 2011-006049-14 - Vildagliptin and Glucose Variability in Type 2 Diabetes. 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.05.2014; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006049-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006049-14</a> .	anderer Studientyp (kein RCT)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(28)	Helmholtz Zentrum Muenchen. 2007-000634-39 - Postpartum Intervention in Women with Gestational Diabetes using Insulin. 2007 [Zuletzt aktualisiert 03.09.2007; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000634-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000634-39</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(29)	Novartis. 2006-001218-34 - A single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to assess the effect of vildagliptin on glucagon counterregulatory response during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes (CLAF237A2386). 2007 [Zuletzt aktualisiert 20.11.2007; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001218-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001218-34</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(30)	Azienda Ospedaliera Di Parma. 2012-005399-32 - Randomized, open label, two parallel arms, intervention trial comparing the effect of DPP-IV inhibitor Vildagliptin vs. Glibenclamide on circulating EPCs. 2013 [Zuletzt aktualisiert 22.01.2013; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005399-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005399-32</a> .	andere Population (Metformin-vorbehandelte Patienten)
(31)	Novartis. 2005-002199-14 - A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid to pioglitazone 30 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (CLAF237A2354). 2007 [Zuletzt aktualisiert 12.09.2007; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002199-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002199-14</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(32)	St. Josef-Hospital Ruhr University Bochum. 2008-004231-38 - Effects of vildagliptin (Galvus) on beta-cell function and turnover in humans. 2009 [Zuletzt aktualisiert 26.01.2009; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004231-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004231-38</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(33)	Afar. 2013-002955-13 - Effects of Vildagliptin and Glimepiride on Glycemic Variability and on Cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin. 2013 [Zuletzt aktualisiert 21.11.2013; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002955-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002955-13</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin und Insulin)
(34)	Novartis. 2006-002466-19 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd or Metformin 1500 mg daily in Elderly Drug Naive Patients with Type 2 Diabetes (CLAF237A2398). 2008 [Zuletzt aktualisiert 20.05.2008; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002466-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002466-19</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(35)	Novartis. 2007-003723-21 - A multi-center, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the safety and tolerability of 24 weeks treatment with vildagliptin (50 mg qd) versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal insufficiency (CLAF237A23137). 2010 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2010; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003723-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003723-21</a> .	andere Population (Patienten mit Niereninsuffizienz)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(36)	Novartis. 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) (CLMF237ADE02). 2012 [Zuletzt aktualisiert 06.06.2012; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000518-21</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(37)	Novartis. 2006-005969-18 - Estudio multicentrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos para demostrar el efecto de 12 semanas de tratamiento con una combinacion inicial 100 mg de Vildagliptina qd y 1.000 mg de metformina bid comparado con 1.000 mg de metformina bid en pacientes naive con Diabetes Tipo 2 (CLAF237A23122). 2007 [Zuletzt aktualisiert 27.03.2007; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005969-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005969-18</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(38)	Novartis. 2005-000473-22 - A multicenter, randomized, double-blind study to compare the effects of 24 weeks treatment with LAF237 (50 mg qd, 50 mg bid or 100 mg qd) to placebo in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2384). 2005 [Zuletzt aktualisiert 02.06.2005; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000473-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000473-22</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(39)	Novartis. 2004-002757-31 - A 28-Week Extension to a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with LAF237 (50 mg qd or bid) to Placebo as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy (CLAF237A 2303E1). 2004 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2004; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002757-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002757-31</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)
(40)	Novartis. 2004-002940-82 - A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 24 weeks treatment with combination therapy of LAF237 and pioglitazone to LAF237 monotherapy or pioglitazone monotherapy in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2355). 2005 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2005; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002940-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002940-82</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit einem Glitazon)
(41)	Novartis. 2004-002136-25 - A 52-week extension to a multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 52 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to metformin up to 1000 mg bid in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2309E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 07.04.2005; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002136-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002136-25</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(42)	Novartis. 2004-000539-27 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Effect of 52 Weeks Treatment with LAF237 50 mg qd to Placebo in Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes and Mild Hyperglycemia (CLAF237A2307). 2007 [Zuletzt aktualisiert 11.07.2007; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000539-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000539-27</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(43)	Novartis. 2004-004559-21 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect (up to 5 Years) of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimpiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy (CLAF237A2308). 2008 [Zuletzt aktualisiert 14.05.2008; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004559-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004559-21</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(44)	Diabeteszentrum Bad Lauterberg. 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. 2012 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2012; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020015-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020015-36</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(45)	Novartis. 2004-005045-35 - A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 24 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to rosiglitazone 8 mg qd in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2327). 2005 [Zuletzt aktualisiert 28.09.2005; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005045-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005045-35</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(46)	Novartis. 2004-002661-21 - A multicenter, randomized, double-blind active controlled study to compare the effect of 24 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to acarbose up to 100 mg tid in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2323). 2005 [Zuletzt aktualisiert 28.02.2005; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002661-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002661-21</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(47)	Novartis. 2004-001979-18 - Extension de 28 semanas de duracion del estudio multicentrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos que compara el efecto de 24 semanas de tratamiento con 50 mg bid de LAF237 frente a placebo como terapia anadida en pacientes con Diabetes Tipo 2 tratados con insulina (CLAF237A2311E1). 2004 [Zuletzt aktualisiert 23.12.2004; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001979-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001979-18</a> .	anderer Studientyp (unkontrollierte Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(48)	Novartis. 2004-000540-24 - A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of long term treatment with LAF237 50 mg bid to gliclazide up to 320 mg daily in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2310). 2008 [Zuletzt aktualisiert 03.03.2008; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000540-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000540-24</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(49)	Novartis. 2004-000542-20 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Controlled Study to Compare the Effect of 52 Weeks Treatment with LAF237 50 mg bid to Gliclazide up to 320 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy (CLAF237A2338). 2008 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2008; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000542-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000542-20</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(50)	Novartis. 2004-001546-32 - A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study to compare the effect of 24 weeks treatment with LAF237 (50 mg qd or bid) to placebo as add-on therapy to glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sulfonylurea monotherapy (CLAF237A2305). 2006 [Zuletzt aktualisiert 27.04.2006; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001546-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001546-32</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(51)	University of Exeter. 2009-013100-32 - Does modulating the gut hormones, incretins, modify vascular function, thereby reducing the risk of vascular complications in insulin resistant individuals? : 2009 [Zuletzt aktualisiert 01.12.2009; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013100-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013100-32</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(52)	Charite Universitaetsmedizin Berlin. 2007-003370-26 - A prospective, single center, double blind, placebo controlled study of adipocytokines, adipose tissue gene expression and hepatic insulin clearance in the therapeutic response to vildagliptin in man (CLAF237ADE03). 2007 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2007; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003370-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003370-26</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(53)	Novartis. 2008-001246-21 - A multicenter, double-blind, randomized study to compare the efficacy of 24 weeks treatment with fixed combination therapy of vildagliptin and metformin (25/1000 mg bid) versus metformin monotherapy (1000 mg bid) in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (CLMF237A2309). 2010 [Zuletzt aktualisiert 20.02.2010; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001246-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001246-21</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(54)	Zavaroni I. 2009-014727-23 - Multi-center, randomized, open-label, two-parallel arm, intervention trial comparing DPP-IV inhibitor Vildagliptin with Glibenclamide (Glyburide) in achieving and maintaining good blood glucose control in type 2 diabetic patients in treatment failure with Metformin alone. 2012 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2012; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014727-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014727-23</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(55)	ikfe GmbH. 2011-004286-32 - Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy. 2012 [Zuletzt aktualisiert 07.08.2012; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004286-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004286-32</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(56)	Azienda Ospedaliera Universitaria Della Seconda Universita' Degli Studi Di Napoli. 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 diabetes - PROBE Design (Multicenter Prospective, Randomized, Open-label parallel group with a blinded-endpoint). 2010 [Zuletzt aktualisiert 21.04.2010; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019346-11</a> .	andere Population (Metformin-vorbehandelte Patienten)
(57)	Amc. 2008-007020-25 - Glucose lowering by continuous tube feeding and Vildagliptin in addition to insulin in hyperglycemic acute stroke patients. 2009 [Zuletzt aktualisiert 03.04.2009; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007020-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007020-25</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(58)	AstraZeneca. 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. 2011 [Zuletzt aktualisiert 26.09.2011; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37</a> .	andere Intervention (Dapagliflozin + Sitagliptin)
(59)	CHU Toulouse. 2010-019599-64 - Effet d'un inhibiteur de la DPP-IV sur la secretion de glucagon au cours du diabete de type 1 avec ou sans neuropathie autonome vegetative. 2010 [Zuletzt aktualisiert 22.06.2010; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019599-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019599-64</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(60)	Novartis. 2011-003818-16 - A randomized, open-label, cross-over study to evaluate patient preferences for Eucreas versus Victoza as add-on to Metformin in Type 2 Diabetes mellitus patients who did not have adequate glycaemic control with metformin (CLMF237ADE03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 11.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003818-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003818-16</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(61)	Novartis. 2004-002466-38 - A multicenter, double-blind, randomized, active controlled, parallel group study to compare the effect of 12 weeks treatment with LAF237 50 mg BID to 50 mg OD in patients with type 2 diabetes with HbA1c 9-11% (CLAF237A2329). 2004 [Zuletzt aktualisiert 01.11.2004; abgerufen am 12.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002466-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002466-38</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(62)	Novartis. 2004-000376-14 - A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE CONTROLLED STUDY TO COMPARE THE EFFECT OF 52 WEEKS TREATMENT WITH LAF237 50 MG BID TO METFORMIN UP TO 1000 MG BID IN DRUG NAIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (CLAF237A2309). 2004 [Zuletzt aktualisiert 28.05.2004; abgerufen am 12.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000376-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000376-14</a> . 2004-002466-38	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(63)	Novartis. 2004-002644-10 - A 28-week extension to a multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the effect of 24 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to rosiglitazone 8 mg qd in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2327E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 19.01.2005; abgerufen am 12.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002644-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002644-10</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(64)	AstraZeneca. 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. 2012 [Zuletzt aktualisiert 18.12.2012; abgerufen am 12.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28</a> .	andere Intervention (Dapafliflozin)
(65)	KU Leuven. 2013-004978-95 - the influence of a DPP-4 inhibitor, vildagliptin, on hunger and the migrating motor complex in healthy volunteers. 2014 [Zuletzt aktualisiert 12.03.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004978-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004978-95</a> .	andere Population (gesunde Probanden)
(66)	GWT-TUD GmbH. 2014-000936-40 - pilot study to investigate the effect of e.-coli-nissle as probiotic adjuvant to antidiabetic standard care in patients with diabetic mellitus type 2. 2014 [Zuletzt aktualisiert 26.06.2014; abgerufen am 09.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000936-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000936-40</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin möglich)

Thema:

Randomisierte, kontrollierte Studien mit Vildagliptin (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. 2011-006118-15 - Multicentric cross-over trial to assess the glyceimic 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 (CLAF237ADE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.09.2014; abgerufen am 10.11.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(2)	Novartis. 2011-003712-23 - A 5-year study to compare the durability of glyceimic control of a combination regimen with vildagliptin & metformin versus standard-of-care monotherapy with metformin, initiated in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus (CLAF237A23156). 2012 [Zuletzt aktualisiert 15.03.2012; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(3)	Novartis. 2011-003818-16 - A randomized, open-label, cross-over study to evaluate patient preferences for Eucreas versus Victoza as add-on to Metformin in Type 2 Diabetes mellitus patients who did not have adequate glycaemic control with metformin (CLMF237ADE03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 17.10.2012; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(4)	<p>ikfe GmbH. 2011-004286-32 - Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients with moderate Metabolic Control during Metformin Monotherapy (CLAF237ADE06T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 07.08.2012; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(5)	<p>Diabeteszentrum Bad Lauterberg. 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. 2012 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2012; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(6)	<p>Novartis. 2004-000540-24 - A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of long term treatment with LAF237 50 mg bid to gliclazide up to 320 mg daily in drug naive patients with type 2 diabetes (CLAF237A2310). 2008 [Zuletzt aktualisiert 30.01.2008; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(7)	<p>Novartis. 2010-021236-34 - Pilot study to assess the difference in glycemic profiles between vildagliptin and glimepiride using CGM device (CLAF237A23151). 2011 [Zuletzt aktualisiert 18.03.2011; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</p>	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(8)	Novartis. 2010-021097-11 - A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes (CLAF237A23152). 2011 [Zuletzt aktualisiert 01.11.2011; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin)
(9)	Novartis. 2010-020684-20 - A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus (CLAF237A23135). 2011 [Zuletzt aktualisiert 21.10.2011; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Intervention (Kombinationstherapie mit Insulin)
(10)	Novartis. 2008-001243-18 - A 28 week extension to a 24 week multi-center, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the safety and tolerability of vildagliptin (50 mg qd) versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal insufficiency (CLAF237A23137E1). 2011 [Zuletzt aktualisiert 24.02.2011; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Patienten mit Niereninsuffizienz)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(11)	Novartis. 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 (CLAF237B2224). 2011 [Zuletzt aktualisiert 14.03.2011; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	keine Ergebnisse (nicht rekrutierend)
(12)	Novartis. 2008-001246-21 - A multicenter, double-blind, randomized study to compare the efficacy of 24 weeks treatment with fixed combination therapy of vildagliptin and metformin (25/1000 mg bid) versus metformin monotherapy (1000 mg bid) in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (CLMF237A2309). 2010 [Zuletzt aktualisiert 10.02.2010; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Typ-1-Diabetes)
(13)	Charite Universitaetsmedizin Berlin. 2007-003370-26 - A prospective, single center, double blind, placebo controlled study of adipocytokines, adipose tissue gene expression and hepatic insulin clearance in the therapeutic response to vildagliptin in man (CLAF237ADE03). 2007 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2007; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	anderer Studientyp (Pharmakodynamik-Studie)
(14)	Ruhr University Bochum. 2008-004231-38 - Effects of vildagliptin (Galvus) on beta-cell function and turnover in humans. 2009 [Zuletzt aktualisiert 26.01.2009; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)



Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(15)	Novartis. 2006-002466-19 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Effect of 24 Weeks Treatment with Vildagliptin 100 mg qd or Metformin 1500 mg daily in Elderly Drug Naïve Patients with Type 2 Diabetes (CLAF237A2398). 2008 [Zuletzt aktualisiert 20.05.2008; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (nicht vorbehandelte Patienten)
(16)	Novartis. 2004-004559-21 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect (up to 5 Years) of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy (CLAF237A2308). 2005 [Zuletzt aktualisiert 26.04.2005; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	keine Ergebnisse (keine Angaben)
(17)	Novartis. 2005-002778-30 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Week Treatment with Vildagliptin (LAF237) 50 mg QD in Subjects with Impaired Glucose Tolerance (IGT) (CLAF237A2357). 2006 [Zuletzt aktualisiert 14.06.2006; abgerufen am 15.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Prädiabetes)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(18)	Novartis. 2007-000538-37 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to investigate the glucose lowering effect, safety and tolerability of a 24 week treatment with Vildagliptin 100 mg o.a.d. versus placebo followed by a 12 week treatment period with open-label Vildagliptin 100 mg o.a.d. as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with Metformin monotherapy (CLAF237ADE02). 2008 [Zuletzt aktualisiert 07.07.2008; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(19)	Novartis. 2006-003771-12 - A multicenter, double-blind, randomized parallel-group study to demonstrate the effect of 24 weeks treatment with vildagliptin 100 mg qd as add-on to metformin 500 mg bid compared to metformin up to 1000 mg bid in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin 500 mg bid monotherapy (CLAF237A23104). 2008 [Zuletzt aktualisiert 26.05.2008; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(20)	Novartis. 2006-002794-51 - A randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study to compare the effect of 24 weeks treatment with a fixed combination therapy of vildagliptin and metformin to the individual monotherapy components in drug naive patients with type 2 diabetes (CLMF237A2302). 2008 [Zuletzt aktualisiert 05.05.2008; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(21)	Novartis. 2005-002199-14 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Active Controlled Study to Compare the Effect of 52 Weeks Treatment with Vildagliptin 50 mg bid to Pioglitazone 30 mg Daily as Add-on Therapy in patients with type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin (CLAF237A2354). 2007 [Zuletzt aktualisiert 20.08.2007; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Kombinationstherapie mit Metformin)
(22)	Novartis. 2010-022658-18 - A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients $\geq 70$ years (drug-naive or inadequately controlled on oral agents) (CLAF237A23150). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.01.2012; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(23)	Novartis. 2008-005012-41 - A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of 52 weeks treatment with vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure (CLAF237A23118). 2011 [Zuletzt aktualisiert 08.12.2011; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)
(24)	Forschergruppe Helmholtz Muenchen. 2007-000634-39 - Postpartum Intervention in Women with Gestational Diabetes using Insulin. 2007 [Zuletzt aktualisiert 03.09.2007; abgerufen am 08.07.2014]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Intervention (Monotherapie mit Vildagliptin)

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-112 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-112 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BENEFIT (LAF237ADE08)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Studienziele:</p> <p>Diese Studie hatte zwei primäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nachweis der Überlegenheit von Vildagliptin in Kombination mit Glimepirid gegenüber NPH-Insulin in Kombination mit Glimepirid hinsichtlich des kombinierten Endpunktes, definiert als das Erreichen eines Ziel-HbA1c &lt; 7,0 % ohne bestätigtes hypoglykämisches Ereignis (HE) (definiert als Blutglukose-Wert &lt; 3,9 mmol/l [<math>&lt; 71</math> mg/dl]) und ohne Gewichtszunahme (definiert als Zunahme von mindestens 3 % vom Wert zu Studienbeginn) in Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.</li> <li>2. Nachweis der Überlegenheit von Vildagliptin in Kombination mit Glimepirid gegenüber NPH-Insulin in Kombination mit Glimepirid hinsichtlich der Rate bestätigter HEs (definiert als Blutglukose-Wert &lt; 3,9 mmol/l [<math>&lt; 71</math> mg/dl]) in Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.</li> </ol> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von schweren HEs (vermutete und bestätigte Grad 2 Ereignisse) bei Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Vildagliptin oder NPH-Insulin.</li> <li>• Häufigkeit von symptomatischen HEs bei Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Vildagliptin oder NPH-Insulin.</li> <li>• Anteil an Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Vildagliptin oder NPH-Insulin, die einen Ziel-HbA1c &lt; 7,0 % ohne bestätigtes HE erreichen.</li> <li>• Gewichtsveränderung zwischen Visite 2 und dem Studienende bei Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Vildagliptin oder NPH-Insulin.</li> <li>• Veränderung des HbA1c zwischen Visite 2 und dem Studienende bei Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Vildagliptin oder NPH-Insulin.</li> <li>• Behandlungszufriedenheit zwischen Visite 2 und dem Studienende mittels der TSQM-9 Fragebögen bei Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Vildagliptin oder NPH-Insulin.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Dieses war eine 24-wöchige, multizentrische, nicht-verblindete, randomisierte, zweiarmige Parallelgruppen-Studie. Ziel war die Evaluation des Auftretens von hypoglykämischen Ereignissen und von Behandlungserfolgen einer Kombination von Glimepirid mit Vildagliptin oder NPH-Insulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, für die eine Metformin-Therapie ungeeignet war und die mit ihrer derzeitigen Sulfonylharnstoff (SU)-Therapie keine zufriedenstellende glykämische Kontrolle erzielten.</p> <p>Geeignete Patienten waren für mindestens 12 Wochen vor der Screening-Visite (Visite 1) mit SU behandelt worden, und für mindestens 4 Wochen vor der Screening-Visite mit einer stabilen Dosis</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 4 mg Glimperid (oder einer niedrigeren, maximal verträglichen Dosis).</p> <p>Die Randomisierung erfolgte zu Studienbeginn (Visite 2) in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 zu Vildagliptin oder NPH-Insulin in Kombination zur bestehenden Glimperid-Monotherapie (4 mg bzw. die niedrigere maximal verträgliche Dosis).</p> <p>Vildagliptin wurde täglich in einer Dosis von 50 mg verabreicht. Die Initiierung der NPH-Insulin Behandlung erfolgte in Abhängigkeit von der Glimperid Dosis und dem Body-Mass-Index mit einer Start-Dosis von 0,3 bis 0,4 I. E./kg Körpergewicht und wurde im Weiteren individuell über 4 Wochen titriert auf einen Nüchtern-Glukosewert von &lt; 100 mg/dl unter Vermeidung signifikanter Hypoglykämien. Im Anschluss lag es im Ermessen des Prüfers, die Häufigkeit der Titrationsen zu wählen. NPH-Insulin wurde einmal täglich als subkutane Injektion verabreicht.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde über 2 Amendments geändert:</p> <p><b>Amendment 1 (03. August 2012):</b></p> <p>Amendment 1 erfolgte 6 Wochen nach Studieninitiierung. Zu dieser Zeit war noch kein Patient in die Studie eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Zeitpunkte der Blutglukose-Messung hinsichtlich des 8-Punkte Mess-Profiles</li> <li>• Anweisungen zur Benutzung der Studienmedikation: Korrektur eines Tippfehlers</li> </ul> <p><b>Amendment 2 (20. September 2012):</b></p> <p>Amendment 2 erfolgte, als 11 Patienten in der Studie eingeschlossen waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkte (konjugierte) Billirubingrenzwerte wurden aus Konsistenzgründen mit der Fachinformation aus den Ausschlusskriterien (Nr. 4) im Protokoll entfernt. Gesamt Bilirubingrenzwerte wurden für die laufende Studie jedoch beibehalten.</li> <li>• Die Bestätigung von abnormen Leberwerten innerhalb von 3 Arbeitstagen (Wiederholungstest) wurde zur Verdeutlichung des Ausschlusskriteriums Nr.4 aufgenommen, da der Wiederholungstest vorher nur in Appendix 2 des Studienprotokolls beschrieben wurde.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter <math>\geq 18</math> und <math>\leq 85</math> Jahre</li> <li>2. Erteilung der schriftlichen Einwilligung vor jedweder Studienbezogener Maßnahme</li> <li>3. Bestätigte Diagnose von Typ-2 Diabetes mellitus</li> <li>4. Kontraindikation bzw. Intoleranz gegenüber Metformin</li> <li>5. HbA1c von <math>\geq 7,0</math> % und <math>\leq 8,5</math>%, ermittelt von einem zentralen Labor bei Visite 1 und durch den Prüfer als nicht adäquat kontrolliert bewertet, und somit einer Eskalation der bestehenden</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>antidiabetischen Therapie bedürftig.</p> <p>6. Patienten, die mit Sulfonylharnstoff (SU) für mindestens 12 Wochen inklusive einer stabilen Dosis von Glimperide von 4 mg (bzw. bei Unverträglichkeit die maximal tolerierte Dosis) für mindestens 4 Wochen vor Visite 1 behandelt wurden.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten, die andere Antidiabetika (orale oder zu injizierende) als SU in den vorangegangenen 12 Wochen eingenommen hatten</li> <li>2. Einnahme nicht erlaubter Medikamente <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere als im Studienprotokoll als Studienmedikation beschriebene Antidiabetika</li> <li>• Kortikosteroide (kurz- oder langwirksame orale, parenterale oder intra-artikuläre. Topische oder inhalierbare Kortikosteroide waren erlaubt)</li> <li>• Produkte zur Gewichtskontrolle, inkl. Medikamente zur Gewichtsreduktion</li> <li>• Medikamente mit bekanntem Effekt auf die Gewichtszunahme (z.B. Antipsychotika)</li> <li>• Behandlung mit Wachstumshormonen oder Analoga dazu</li> <li>• Behandlung mit jeglichem Medikament mit bekannter häufiger Toxizität auf ein Hauptorgan bzw. mit Einfluss auf die Interpretation der Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsergebnisse der Studien</li> <li>• Behandlung mit einer anderen Prüfmedikation als der Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>3. Eine Vorgeschichte oder Hinweise auf Folgendes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Stoffwechsellage, wie z.B. Ketoazidose, Laktatazidose, hyperosmolares Stadium (inklusive diabetischem Präkoma oder Koma) innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>• Aktuelle Diagnose von dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV)</li> <li>• Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>• Koronararterien-Bypass Operation oder perkutane Koronarintervention innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>• Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder reversible ischämische neurologische Defizite innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>• Instabile Angina innerhalb der letzten 3 Monate</li> <li>• Anhaltende und klinisch relevante ventrikuläre Arrhythmie (Patienten mit vorzeitigen ventrikulären Kontraktionen, wenn diese nicht als klinisch signifikant eingestuft werden, können eingeschlossen werden)</li> <li>• Missbrauch aktiver Substanzen, Alkoholmissbrauch und Vorgeschichte von Alkohol-bedingten Erkrankungen innerhalb der letzten 2 Jahre</li> <li>• Typ-1 Diabetes, monogener Diabetes, durch eine Pankreasoperation bedingter Diabetes, sekundäre Formen von Diabetes (z.B. Cushing's Syndrom oder Akromegalie-assoziierte</li> </ul> </li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diabetes)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignitäten einer Organklasse (außer lokale Basalzellkarzinome der Haut) behandelt oder unbehandelt innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig ob es Hinweise auf Lokalrezidiv oder Metastasen gibt</li> <li>• Hepatische Erkrankungen, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) akute oder chronische Lebererkrankungen, Hinweise auf Hepatitis, Zirrhose oder Pfortaderhypertension, oder</li> <li>ii) Vorgeschichte von Abnormalitäten in der Darstellung, die auf eine Lebererkrankung hindeuten (außer Leber-Steatose), wie Pfortaderhypertension, irreguläre Kapseloberfläche, Zirrhose</li> </ul> </li> </ul> <p>4. Jede der folgenden signifikanten Labor-Anomalitäten, die an Visite 1 ermittelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch signifikante renale Dysfunktion: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) &lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (MDRD)</li> <li>• Alanin-Aminotransferase ALT und/oder Aspartat-Aminotransferase AST &gt; 3x obere Normalgrenze (ULN), bestätigt durch eine wiederholte Messung innerhalb von drei Werktagen</li> <li>• Gesamtbilirubin (außer Patienten mit Gilbert´s Syndrom) &gt; 2x obere Normalgrenze (ULN), bestätigt durch eine wiederholte Messung innerhalb von drei Werktagen</li> <li>• Klinisch signifikante Labor-Abnormalitäten, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen</li> </ul> <p>5. medizinischer Zustand, der die Interpretation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten während der Studie stören könnte</p> <p>6. Patienten, die der Einnahme der Studienmedikation nicht zustimmen und den im Studienprotokoll angegebenen Maßnahmen nicht folgen wollen</p> <p>7. Patienten, die SU vor Visite 1 für mehr als 5 Jahre eingenommen haben</p> <p>8. BMI &lt; 21 oder &gt; 45 kg/m<sup>2</sup> bei Visite 1</p> <p>9. Blutspende von 500 ml oder ein signifikanter Blutverlust entsprechend mindestens einer Einheit Blut innerhalb der letzten zwei Wochen vor Studienstart oder Bluttransfusion innerhalb der letzten 12 Wochen oder geplante reguläre Transfusionen während der Studiendauer</p> <p>10. mögliche Unzuverlässigkeit oder Unfähigkeit die Studiendurchführung oder Medikation einzuhalten und/oder Einstufung durch den Prüfer als für die Studie ungeeignet.</p> <p>11. Verabreichung einer Prüfmedikation innerhalb der letzten 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten der Medikation, je nachdem was länger ist</p> <p>12. Vorangegangene Überempfindlichkeit in Bezug auf die Studienmedikation oder Medikamente mit ähnlicher chemischer Struktur</p> <p>13. Studienpersonal ersten Verwandtschaftsgrads zum Prüfer / zu den Prüfern</p> <p>14. Frauen, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwanger sind oder stillen (Schwangerschaft ist definiert als Stadium der Frau nach Empfängnis bis zur Niederkunft,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestätigt durch einen positiven hCG Labortest (&gt; 5 mIU/ml))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>menstruieren und schwanger werden können und keine medizinisch anerkannte Methode der Verhütung (Pearl Index &lt; 1**) während und bis zu mindestens 4 Wochen nach Studienende anwenden. Ein negativer Schwangerschaftstest (Serum) für alle Frauen und Mädchen, die ihre erste Menstruation hatten, ist vor Randomisierung erforderlich</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	54 Studienzentren in Deutschland haben Patienten gescreent. Von diesen haben 47 Studienzentren tatsächlich Patienten eingeschlossen
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Prüfmedikation war Vildagliptin als Tabletten zur oralen Einnahme (50 mg) in Form käuflich erhältlicher Blister-Packungen (Galvus®). Die Dosierung war 50 mg einmal täglich in Kombination zur Glimепirid-Behandlung von 4 mg/Tag (bzw. im Falle von Unverträglichkeit eine niedrigere aber maximale verträgliche Dosis).</p> <p>Die Behandlung mit Glimепirid wurde nicht als Studienmedikation betrachtet und war identisch in den beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>Die Referenztherapie war NPH-Insulin (eine subkutane Dosis pro Tag) in Ergänzung zu Glimепirid. Die Initiierung der NPH-Insulin Behandlung erfolgte in Abhängigkeit der Glimепirid-Dosis und dem Body-Mass-Index mit einer Start-Dosis von 0,3 bis 0,4 i. E./kg Körpergewicht und wurde im Weiteren individuell über 4 Wochen auf einen Nüchtern-Glukosewert von &lt; 100 mg/dl unter Vermeidung signifikanter Hypoglykämien titriert. Im Anschluss lag es im Ermessen des Prüfers die Häufigkeit der Titrationsen zu wählen. NPH-Insulin wurde täglich als subkutane Injektion verabreicht.</p> <p>Die Behandlungsdauer betrug für beide Behandlungsarme jeweils 24 Wochen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Wirksamkeit:</b></p> <p>Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit war ein kombinierter Endpunkt, der das Erreichen der Zielwerte (HbA1c &lt; 7,0 %) ohne bestätigte hypoglykämische Ereignisse (HE) (definiert als Blutglukosespiegel von &lt; 71 mg/dl; nicht zwingend symptomatisch) und die Gewichtszunahme (+3% im Vergleich zu Studienbeginn) zu Studienende (Woche 24 / Behandlungsende) widerspiegelte. Der co-primäre Endpunkt wurde definiert als Rate bestätigter HEs, die während der Studie bei Patienten auftraten (extrapoliert zur Ereignisrate pro Patientenjahr).</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsvariablen beinhalteten den Anteil an Patienten, die den HbA1c-Zielbereich ohne bestätigte HEs erreichten, die Anzahl an symptomatischen HEs, die Anzahl an schweren (Grad 2) HEs, ein wiederholtes 8-Punkte Blutglukose-Profil, Veränderungen des HbA1c und des Körpergewichts von Studienbeginn bis Studienende und die Behandlungszufriedenheit der Patienten gemessen mittels des TSQM-9 Fragebogens.</p> <p><b>Sicherheit:</b></p> <p>Analysen zur Sicherheit beinhalteten das Monitoring von allen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen und schweren</p>

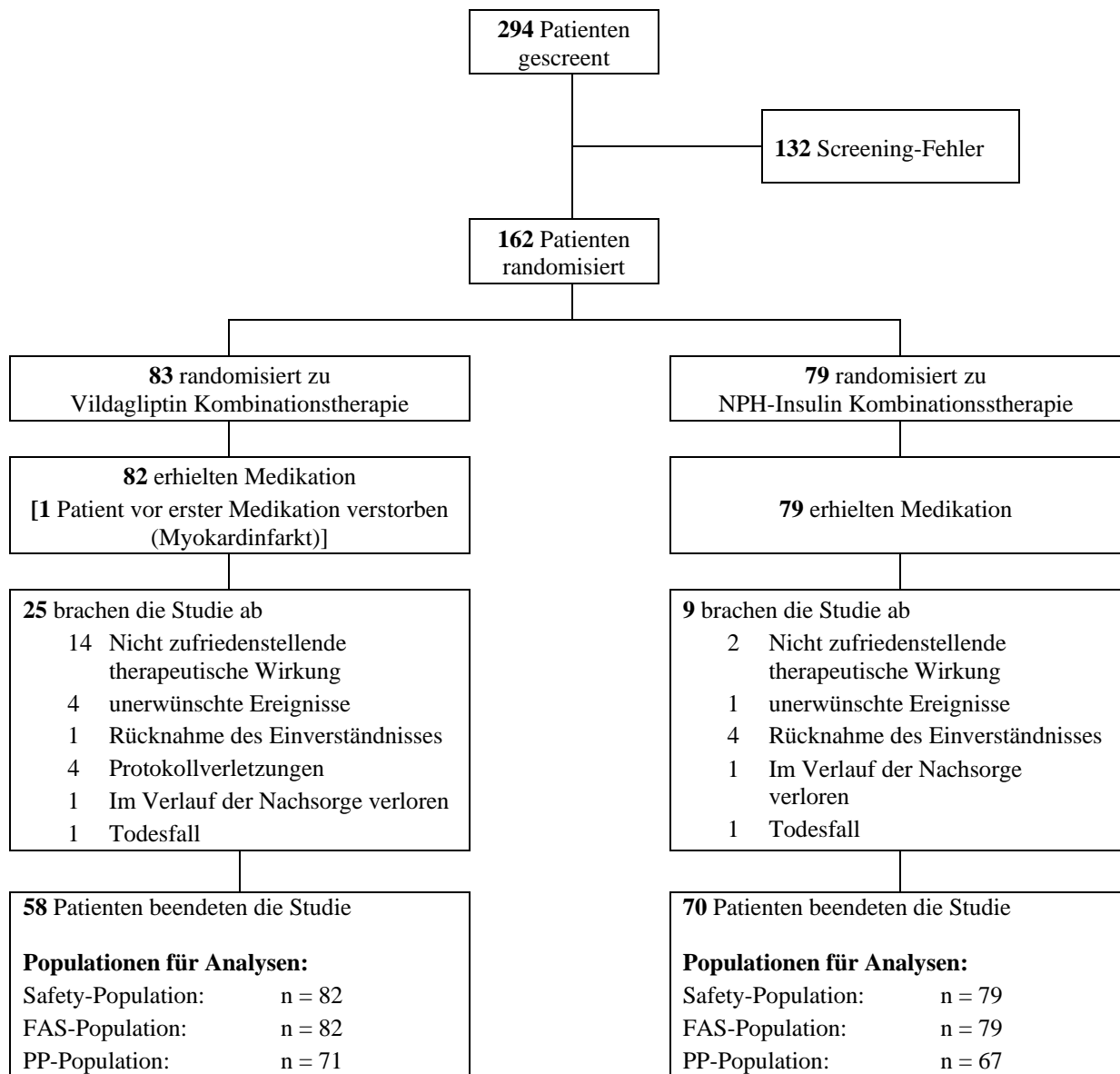
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		unerwünschten Ereignissen (SAEs), Vitalparameter und Laborparameter zur klinischen Chemie.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Zuge des Amendments 1 wurde nach Studienbeginn, jedoch vor dem Einschluss des ersten Patienten, der Zeitpunkt der Blutglukose-Messung beim 8-Punkte Blutglukose-Profil geändert.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahl erfolgte auf Basis des zweiten primären Ziels von bestätigten hypoglykämischen Ereignissen (HE). Für das erste Primärziel, den kombinierten Endpunkt des Erreichens des HbA1c-Zielbereichs ohne bestätigte HEs und ohne relevante Gewichtszunahme gibt es keine publizierten oder internen Daten zum Vergleich der beiden Interventionen. Der Behandlungseffekt für dieses Ziel sollte allerdings größer sein als für das zweite Ziel und somit kann angenommen werden, dass die Studie eine ausreichende Power aufweist.</p> <p>HEs wurden in etwa 18 % der Patienten beobachtet, die mit einer Kombination von Sulfonylharnstoff (SU) und Insulin behandelt wurden. Die berichtete Ereignisrate bei dieser Patientengruppe lag bei 1,05 Ereignissen/Patientenjahr. Bei einer 6-monatigen Studie folgt demnach eine Ereignisrate von 0,52. Häufigkeiten und Ereignisraten für Patienten unter Vildagliptin und SU werden im unteren einstelligen Bereich erwartet.</p> <p>Aus diesen Daten wurde ein Modell mittels Poisson Verteilung mit zufälligen, gammaverteilten Ereignisraten erstellt. Unter Verwendung der Parameter <math>\alpha_1 = 0,4</math> und <math>\beta_1 = 0,1</math> für die Gammaverteilung der Rate unter Vildagliptin und SU und <math>\alpha_2 = 0,13</math> und <math>\beta_2 = 0,4</math> für die Gammaverteilung der Rate unter Insulin und SU, folgte aus diesem Modell, dass bei 3,7 % der Patienten ein Ereignis mit einer Ereignis-Rate von 0,039 unter Vildagliptin und SU auftritt und bei bis zu 18,8 % der Patienten ein Ereignis mit einer Ereignis-Rate von 0,52 unter Insulin und SU auftritt. Diese Modell lässt eine gute Annäherung an die Ergebnisse von Fonseca et al. und für die erwarteten Ergebnisse annehmen.</p> <p>Die Berechnung der Power erfolgte über Studiensimulation. Das oben aufgeführte Datenmodell wurde zur Simulation von 2.000 Studien mit 80 Patienten/Gruppe genutzt. Diese Studien wurden anschließend mittels eines negativ-binomial Regressionsmodells analysiert. Dieses resultierte in einer Power von 91 % bei einem 2-seitigen Test, mit 95 % Signifikanzniveau, um die Null-Hypothese gleicher Ereignisraten der beiden Behandlungsgruppen zu verwerfen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant und es wurden keine durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eine Randomisierungsliste wurde unter der Verantwortung der CRO Winicker Norimed GmbH mittels eines validierten Systems erstellt, das automatisch die zufällige Verteilung von Behandlungssequenzen zu

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierungsnummern in einem bestimmten Verhältnis durchführte. Die Zentren erhielten Behandlungszuordnungen gemäß der Randomisierungsliste von der CRO. Das Randomisierungsschema wurde durch eine Biostatistik-Qualitätssicherungsgruppe überprüft und nach deren Bestätigung gesperrt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben zu Stratifizierung oder Blockrandomisierung.
<b>9</b>	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	Zu Visite 2 teilte der Prüfer jeden Patienten, der die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllte, der niedrigsten möglichen Randomisierungsnummer zu, öffnete die zugehörige Behandlungszuteilungskarte und behandelte den Patienten nach der auf der Karte angegebenen Behandlung. Der Prüfer notierte die Randomisierungsnummer auf dem CRF.
<b>10</b>	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 Randomisierungsliste wurde mittels eines validierten Systems von der Firma Winicker-Norimed GmbH erstellt. Die Probanden wurden vom Prüfarzt in die Studie aufgenommen und der niedrigsten möglichen Randomisierungsnummer zugeteilt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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 unverblindete Studie. a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Die Patienten verabreichten sich die Medikation selbst c) Prüfarzte, Personen, die die Beurteilungen vornahmen, die Mitarbeiter des Prüfarztes und die Datenanalysten waren nicht verblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In beiden Behandlungsarmen erhielten die Patienten die gleiche Hintergrundtherapie (Glimepirid). Prüfmedikation (Vildagliptin) und Referenzmedikation (NPH-Insulin) sind nicht ähnlich (orale Einnahme vs. subkutane Injektion)
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Grundsätzlich wurden für kontinuierliche Werte die Anzahl an Beobachtungen, arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum gezeigt, während kategorielle Daten als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt wurden. Analysen zur

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeit wurden hauptsächlich im FAS (Full-Analysis-Set) durchgeführt; das PPS (Per-Protocol-Set) wurde für zusätzliche Sensitivitätsanalysen der primären Endpunkte zur Wirksamkeit benutzt.</p> <p>Die zwei primären Endpunkte wurden auf Überlegenheit von Vildagliptin geprüft und sequentiell getestet. Der erste primäre Endpunkt (Anteil an Patienten, die den HbA1c-Zielbereich von &lt; 7,0 % in Woche 24 / Behandlungsende, kein bestätigtes hypoglykämisches Ereignis (HE) sowie keine Gewichtszunahme von mindestens 3% in Woche 24 / Behandlungsende im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen) wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells untersucht, mit dem die Odds Ratio (OR) für Vildagliptin gegenüber NPH-Insulin zusammen mit dem korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) und 2-seitigen p-Werten berechnet wurde. Das folgende co-primäre Ziel (Anzahl an bestätigten HEs während der Studiendauer) wurde mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells analysiert, mit dem ein angenommenes adjustiertes Rate-Ratio von Vildagliptin zu NPH-Insulin zusammen mit dem assoziierten 95%-KI und den 2-seitigen p-Werten berechnet wurde.</p> <p>Die sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit, „Anteile an Patienten, die den HbA1c-Zielbereich ohne bestätigte HE erreichten“ und „Anzahl an symptomatischen HEs“, wurden analog der primären Endpunkte analysiert. Die mittleren Veränderungen von Studienbeginn bis Woche 24 / Behandlungsende beim Körpergewicht, HbA1c und TSQM-9-Scores der Domänen wurden deskriptiv mittels eines (explorativen) t-Tests zwischen den Gruppen verglichen.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Es erfolgte keine Adjustierung.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 162 Patienten wurden randomisiert: 83 Patienten Vildagliptin 79 Patienten NPH-Insulin</p> <p>b) 138 Patienten wurden in den PPS (Per Protocol-Set) eingeschlossen: 71 Patienten Vildagliptin 67 Patienten NPH-Insulin</p> <p>c) 161 Patienten wurden in den FAS (Full-Analysis-Set) eingeschlossen: 82 Vildagliptin 79 Patienten NPH-Insulin</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt brachen 34 Patienten die Studie ab:</p> <p>Vildagliptin: n= 25</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 nicht zufriedenstellende therapeutische Wirkung</li> <li>• 4 unerwünschte Ereignisse</li> <li>• 1 Rücknahme des Einverständnisses</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Protokollverletzungen</li> <li>• 1 während der Nachkontrollphase verloren</li> <li>• 1 Todesfall</li> </ul> <p>NPH-Insulin: n=9</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 nicht zufriedenstellende therapeutische Wirkung</li> <li>• 1 unerwünschte Ereignisse</li> <li>• 4 Rücknahme des Einverständnisses</li> <li>• 1 während der Nachkontrollphase verloren</li> <li>• 1 Todesfall</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 27. August 2012 eingeschlossen (FPFV), der letzte Patient beendete die Studie am 10. Oktober 2013 (LPLV).
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär. Es erfolgte keine frühzeitige Studienbeendigung.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



**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 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BENEFIT

Studie: BENEFIT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (38)	LAF237ADE08

**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:

Bei der BENEFIT-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

---



---

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:

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt um Double-Dummy Behandlung und die damit assoziierte Placebo-Injektionen für den Patienten zu vermeiden. Patienten werden ausschließlich mit open-label Medikation behandelt.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Studiendesign mit unverblindeten Behandlern gewählt.

**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 die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden verzerrenden Punkte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz offenen Studiendesigns insgesamt als niedrig bewertet. Die betrachteten Endpunkte sind überwiegend objektiv bewertbar, so dass ausgeschlossen werden kann, dass die aus der Studie herangezogenen Ergebnisse durch das offene Studiendesign relevant verzerrt sind.

---

---

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

Die Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die Erfassung von Todesfällen ist durch den Endpunkterheber nicht zu beeinflussen; Todesfälle können objektiv und verzerrungsfrei erhoben werden.

---

---

**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       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Mortalität“ trotz offenem Studiendesign als niedrig bewertet.

---

---

**Endpunkt: Kombiniertes Endpunkt aus HbA1c, bestätigten Hypoglykämien und Körpergewicht****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgte in einem Zentrallabor. Von einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis ist auszugehen, wenn der Plasma-Glukose-Wert unter 3,9mM (71mg/dl) liegt. Eine unverzerrte Erhebung des kombinierten Endpunkts aus HbA1c und bestätigten Hypoglykämien ist anzunehmen, Da auch das Körpergewicht objektiv zu messen ist, ist von einer unverzerrten Erhebung den kombinierten Endpunkt aus HbA1c, bestätigten Hypoglykämien und Körpergewicht betreffend auszugehen.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da es sich um einen aus objektiv bewertbaren Komponenten bestehenden Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Endpunkt aus HbA1c und bestätigten Hypoglykämien bzw. HbA1c, bestätigten Hypoglykämien und Körpergewicht trotz offenem Studiendesign als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: HbA1c****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgte in einem Zentrallabor. Es ist daher von einer unverzerrten Erhebung auszugehen.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „HbA1c“ trotz offenem Studiendesign als niedrig bewertet.

---

---

**Endpunkt: Bestätigte hypoglykämische Ereignisse / Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Häufigkeiten und jährliche Rate)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten und Behandler waren nicht verblindet.

Die Patienten wurden geschult und angewiesen, bei auftretenden Symptomen, die auf eine Hypoglykämie deuten, diese in ihr Studientagebuch einzutragen. Patienten wurde zudem ein Glukometer zur Messung des Blutzuckerwertes zur Verfügung gestellt und sie wurden angewiesen, ihre Messungen in eine ihnen vorliegende Tagebuchkarte einzutragen. Das Studientagebuch wurde bei jeder Visite und jedem telefonischen Kontakt besprochen.

Von einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis ist auszugehen, wenn der Plasma-Glukose-Wert unter 3,9mM (71mg/dl) liegt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Bestätigte hypoglykämische Ereignisse“ als niedrig bewertet.

---

---

**Endpunkt: Symptomatische hypoglykämische Ereignisse (Häufigkeiten und jährliche Rate)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Behandler waren nicht verblindet.

Die Patienten wurden geschult und angewiesen, bei auftretenden Symptomen, die auf eine Hypoglykämie deuten, diese in ihr Studientagebuch einzutragen. Patienten wurde zudem ein Glukometer zur Messung des Blutzuckerwertes zur Verfügung gestellt und sie wurden angewiesen, ihre Messungen in eine ihnen vorliegende Tagebuchkarte einzutragen. Das Studientagebuch wurde bei jeder Visite und jedem telefonischen Kontakt besprochen. Jedes hypoglykämische Ereignis, zu dem der Patient auftretenden Symptomen im Studientagebuch dokumentierte, ist als symptomatisches hypoglykämisches Ereignis einzustufen.

---

---

## 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:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Da es sich allerdings um einen subjektiv bewerteten Endpunkt in einer offenen Studie handelt, wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse“ als hoch bewertet. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien ergeben sich als eine Schnittmenge der bestätigten und der symptomatischen Hypoglykämien. Das Verzerrungspotential kann analog der bestätigten Hypoglykämien als niedrig eingestuft werden, da dieselben Kriterien hinsichtlich der Definition und Erfassung gelten.



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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Bei der Erhebung des Körpergewichts ist trotzdem von einer unverzerrten Erhebung auszugehen.

---

---

**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:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Körpergewicht“ als niedrig bewertet.

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite durch nicht-direktive Befragung der Patienten erfasst. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Die Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Unerwünschte Ereignisse waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden

---

---

**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:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da es sich um einen objektiv

bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ trotz offenem Studiendesign als niedrig bewertet.

---

---

---

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

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

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

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

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

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und



es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---