

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

Vildagliptin/Metformin (Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Diabetes mellitus Typ 2

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	70
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Kombination Vildagliptin/Metformin (A1).....	81
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	81
4.3.1.3.1.1 HbA1c – RCT.....	81
4.3.1.3.1.2 Körpergewicht – RCT.....	92
4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien – RCT.....	98
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	106

4.3.1.3.1.5	Therapiezufriedenheit – RCT	111
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	114
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	122
4.3.1.3.2.1	HbA1c – RCT	123
4.3.1.3.2.2	Körpergewicht – RCT	128
4.3.1.3.2.3	Patienten mit Hypoglykämien – RCT	134
4.3.1.3.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	144
4.3.1.3.2.5	Therapiezufriedenheit – RCT	148
4.3.1.3.2.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	151
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	157
4.3.1.4	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Vildagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin (A2)	160
4.3.1.4.1	Endpunkte – RCT	161
4.3.1.4.1.1	HbA1c – RCT	161
4.3.1.4.1.2	Körpergewicht – RCT	163
4.3.1.4.1.3	Hypoglykämien – RCT	165
4.3.1.4.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	168
4.3.1.4.1.5	Therapiezufriedenheit – RCT	168
4.3.1.4.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	168
4.3.1.4.2	Subgruppenanalysen – RCT	171
4.3.1.4.2.1	HbA1c – RCT	171
4.3.1.4.2.2	Körpergewicht – RCT	177
4.3.1.4.2.3	Patienten mit Hypoglykämien – RCT	182
4.3.1.4.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	189
4.3.1.4.2.5	Therapiezufriedenheit – RCT	189
4.3.1.4.2.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	189
4.3.1.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	194
4.3.2	Weitere Unterlagen	195
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	195
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	195
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	196
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	197
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	201
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche	201
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	203
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	203
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	205
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – Kombination Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (A3)	206
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – Kombination Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (A3)	207
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	207

4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	209
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	211
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
4.3.2.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
4.3.2.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	212
4.3.2.2.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	214
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	215
4.3.2.2.3.1	Endpunkte – nicht randomisierte vergleichende Studien	215
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	222
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	222
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	223
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	224
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	226
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	227
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	227
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	229
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	231
4.3.2.3.3.1	Endpunkte– weitere Untersuchungen.....	231
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	236
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	236
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	238
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	238
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	239
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	243
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	243
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	244
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	244
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	245
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	245
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	246
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	247
4.7	Referenzliste.....	248
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	262
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	274
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	276

Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	295
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	296
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	299
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	382
Anhang 4-H : Ergebnisse zu Analysen zur Studie LAF237A2308, die nicht im Text dargestellt wurden	537
Anhang 4-I : Ergebnisse zu Analysen zur Studie LAF237A23135, die nicht im Text dargestellt wurden	762

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Bioäquivalenz-Studien zur Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin im Vergleich zur entsprechenden freien Kombination von Vildagliptin und Metformin	28
Tabelle 4-2: Ergebnisse des Vergleichs von Freier Kombination und Fixkombination	29
Tabelle 4-3: Intervention und Vergleichstherapie:.....	31
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers die lediglich zum Nachweis der Bioäquivalenz der Fixkombination herangezogen werden (nicht im Anwendungsgebiet).....	65
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-14: Operationalisierung von HbA1c	82
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-16: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-17: Ergebnisse der Meta-Analyse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Körpergewicht.....	92
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Hypoglykämien.....	98
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT	105
Tabelle 4-26: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	106
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-28: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit	111
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-32: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	114
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-37: Operationalisierung von HbA1c	123
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-39: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-40: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52 bis 104)	128
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Körpergewicht.....	129
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52 bis 104)	133

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Patienten mit Hypoglykämien.....	134
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52 bis 104).....	144
Tabelle 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	145
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit	148
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-55: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang	151
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52 bis 104).....	156
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-60: Operationalisierung von HbA1c	161
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-62: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Körpergewicht.....	163
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Hypoglykämien.....	165
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	168
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-72: Operationalisierung von HbA1c.....	172
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-74: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Körpergewicht.....	177
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Patienten mit Hypoglykämien.....	182
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Patienten mit Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-81: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang.....	189
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche.....	196
Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche.....	197
Tabelle 4-86: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche.....	201
Tabelle 4-87: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	202
Tabelle 4-88: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche.....	204
Tabelle 4-89: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche.....	205
Tabelle 4-90: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche.....	205
Tabelle 4-91: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche.....	206

Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	206
Tabelle 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-95: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-96: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-97: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	215
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c.....	216
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für Endpunkt HbA1c – nicht randomisierte vergleichende Studien	216
Tabelle 4-104: Ergebnisse für HbA1c aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-105: Operationalisierung von Endpunkt Körpergewicht	217
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für Körpergewicht – nicht randomisierte vergleichende Studien	218
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Körpergewicht aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-108: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämie	219
Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte für Hypoglykämien – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Hypoglykämie aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-111: Operationalisierung des kombinierten Endpunktes aus HbA1c, Hypoglykämie und Gewichtsveränderung	220
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für den kombinierten Endpunkt aus HbA1c, Hypoglykämien und Körpergewicht – nicht randomisierte vergleichende Studien	221

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus HbA1c-Senkung, Hypoglykämie und Körpergewicht aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-114: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-115: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-116: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-117: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-118: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-119: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-121: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-122: Operationalisierung von Makrovaskulären Ereignissen	231
Tabelle 4-123: Ergebnisse für makrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-124: Operationalisierung von Hypoglykämien	233
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-126: Operationalisierung von Persistenz	235
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Persistenz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	243
Tabelle 4-129: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	244
Tabelle 4-130 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	295
Tabelle 4-131 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	296
Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	300
Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237A2308.....	302
Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237A23135.....	319

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237A23152.....	329
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237A2403.....	340
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für IMS-Datenbankanalyse (ISPOR-Liste).....	354
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237AFR03.....	361
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237ADE06T	369
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jeon und Oh (2011)	377
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237A2308.....	383
Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237A23135.....	415
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für EDGE-Studie	434
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Rathmann 2012.....	453
Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237ADE06T.....	461
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237AFR03.....	480
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jeon 2011.....	499
Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237A23152.....	518

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Suche zu Vildagliptin	69
Abbildung 3: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF).....	87
Abbildung 4: Veränderung des HbA1c-Wertes (adjustierter Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF)	88
Abbildung 5: Meta-Analyse für Endpunkt HbA1c aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	89
Abbildung 6: Meta-Analyse für Endpunkt HbA1c aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	90
Abbildung 7: Meta-Analyse für Endpunkt Körpergewicht aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	96
Abbildung 8: Meta-Analyse für Endpunkt Körpergewicht aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	96
Abbildung 9: Meta-Analyse für Endpunkt Körpergewicht aus RCT (nur LAF237ADE06T und Jeon 2011); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	97
Abbildung 10: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308)	103
Abbildung 11: Meta-Analyse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.	104
Abbildung 12: Meta-Analyse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	105
Abbildung 13: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	120
Abbildung 14: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	120
Abbildung 15: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	121
Abbildung 16: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	121
Abbildung 17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198

Abbildung 18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Metformin.....	200
Abbildung 19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Abbildung 20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Abbildung 21: Patienten ohne makrovaskuläre Komplikationen über die Zeit	232
Abbildung 22: Patienten (%) mit hypoglykämischen Ereignissen nach Neuverschreibung von DPP4-Inhibitoren bzw.SU innerhalb von 2 Jahren	234

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
BGL	Blood Glucose Level (Blutglukosespiegel)
bid	bis in die (2x täglich)
BMI	Body Mass Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSC-r	Diabetes Symptom Checklist revised
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
DTSQs	Statusversion des DTSQ
DTSQc	Veränderungsversion des DTSQ
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf	gegebenenfalls
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HR	Hazard Ratio
I ²	Heterogenitätsmaß im Rahmen einer Meta-Analyse
ICH E3	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Leitlinie E3
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall

LAF237	Vildagliptin
LMF237	Vildagliptin/Metformin (Fixkombination)
M	Mittelwert
MCS	Mental Component Summary
MTC	Mixed Treatment Comparison
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds ratio
PB	Perceived Burden (Krankheitslast)
PCS	Physical Component Summary
PP / PPS	Per Protocol / Per Protocol Set
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SU	Sulfonylharnstoff (engl. sulfonylurea)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TZD	Thiazolidindion
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment: General Health
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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 vorliegendem Dossier soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen der Fixkombination von Vildagliptin und Metformin (Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®]), im Folgenden als Vildagliptin/Metformin bezeichnet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht werden. Die Fragestellung in diesem Dossier bezieht sich auf 3 unterschiedliche therapeutische Interventionen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vildagliptin/Metformin, die mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden (zur zweckmäßigen Vergleichstherapien siehe Modul 3):

- Vildagliptin/Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff mit Metformin (A1),
- Vildagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin mit Insulin (A2),
- Vildagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin mit Insulin (A3)

Als Sulfonylharnstoffe kommen gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Glimepirid und Glibenclamid in Frage. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für das vorliegende Dossier Glimepirid gewählt. Sofern kein Vergleich mit Glimepirid möglich war, wurde ein Vergleich mit Glibenclamid geprüft. Als Insuline kommen gemäß G-BA nur Humaninsuline einschließlich NPH-Insulin in Frage. Betrachtet werden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Zur Untersuchung werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und Meta-Analysen aus RCT herangezogen und dabei die Endpunkte Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht, Lebensqualität, Therapiezufriedenheit und HbA1c betrachtet.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Studien des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Eine bibliografische Literaturrecherche war erforderlich und ergab für das zu bewertende Arzneimittel weitere Studien, die direkte Vergleiche ermöglichen. Für notwendige indirekte Vergleiche wurden ebenfalls bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt.

Eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov; www.who.int/ictrp) wurde ebenfalls durchgeführt.

Bei gegebener Bioäquivalenz bewertet die EMA die Wirksamkeit anhand der Studien zur freien Kombination von Galvus und Metformin. In Analogie zur Vorgehensweise der EMA

erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier zur Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin auf Basis von Studien zur freien Kombination von Vildagliptin (Galvus[®]) mit Metformin. Der Zusatznutzen der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin wird damit in diesem Dossier auf Grundlage der bereits für Vildagliptin eingereichten Daten dargestellt. Zusätzliche Studiendaten zu Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität liegen nicht vor, zusätzliche Analysen wurden nicht durchgeführt.

Der Zusatznutzen der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin (Eucreas[®], Icandra[®], Zomarist[®]) wird durch dieses Vorgehen möglicherweise unterschätzt, worauf die Daten von Han et al sowie die Daten des pharmazeutischen Unternehmers zur Tablettenlast schließen lassen. Grundsätzlich ist dieses Vorgehen aber geeignet, den Zusatznutzen einer Fixkombination nachzuweisen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT: Evidenzstufe 1b) und Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen. Ein Studienbericht oder eine Volltext-Publikation musste vorliegen.

Die für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung heranzuziehenden Studien mussten hinsichtlich Indikation und Patientenpopulation für die gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein. Es waren daher nur Studien relevant, die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen haben, auf die die Anforderungen z. B. hinsichtlich Vortherapien und Therapieausschlüssen im jeweiligen Indikationsbereich zutrafen.

Für die Bewertung waren Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt untersuchen (Morbidität, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität), relevant. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter als Endpunkte aufführen, waren für die Bewertung nicht relevant.

In Abhängigkeit des jeweiligen Indikationsbereichs waren nur Studien mit Vildagliptin in der zugelassenen Dosierung von 50 mg in Kombination mit Metformin ein- bzw. zweimal täglich für den direkten Vergleich relevant.

Vergleichstherapien, die für die Studiauswahl relevant sind, waren je nach Indikationsbereich Glimpirid mit Metformin bzw. Glibenclamid mit Metformin, Humaninsulin oder NPH-Insulin in Kombination mit Metformin. Für Vergleiche gegen Sulfonylharnstoffe wurde zunächst nach Studien für einen Vergleich mit Glimpirid gesucht. Wenn dieser nicht möglich war, wurde alternativ nach Glibenclamid gesucht. Da die Recherche direkte Vergleichsstudien lediglich für die Indikationsbereiche der Therapie mit Vildagliptin/Metformin sowie der Kombination von Vildagliptin/Metformin mit Insulin ergeben hat, wurde ein indirekter Vergleich notwendig.

Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer ≥ 24 Wochen in die Analyse eingeschlossen. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine kürzere Studiendauer als nicht aussagekräftig gesehen.

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

Das Verzerrungspotenzial der zur Bewertung herangezogenen Studien wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktkebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-G zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Soweit zutreffend, wurden die Kriterien der ISPOR-Liste und des STROBE Statements angewendet. Die Informationen zu den Items wurden soweit möglich den Volltextpublikationen, den Studienberichten und Studienprotokollen entnommen (siehe Anhang 4-F).

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im direkten und indirekten Vergleich wurden ausschließlich RCT (Evidenzstufe 1b) und Meta-Analysen (Evidenzstufe 1a) von diesen RCT eingeschlossen. Die Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population (Diabetes mellitus Typ 2 entsprechend der Zulassung), Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial zeigten sich eine hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte.

Die Studien erhoben patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität (HbA1c, Hypoglykämien und Gewichtszunahme) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Studiendauer der ausgewählten RCT betrug mindestens 24 Wochen.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen RCT ist somit als sehr hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind außerdem, wie in Abschnitt 4.2.5.1 ausführlich erläutert wird, patientenrelevant.

Die indirekten Vergleiche sind soweit durchführbar die best-verfügbare Evidenz, da keine direkten Vergleichsstudien existieren. Die Methodik des indirekten Vergleichs folgt den Empfehlungen des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Die Ergebnisse der direkten Vergleiche werden für die relevanten Patientenpopulationen pro Endpunkt, wie in der Fragestellung formuliert, dargestellt. Eine Meta-Analyse der eingeschlossenen RCT war nur für den Indikationsbereich A1, Vildagliptin/Metformin

möglich. Für den Indikationsbereich A2 war zwar ein direkter Vergleich möglich, aber nur auf Basis einer aktiv-kontrollierten Studie, eine Meta-Analyse war hier also nicht durchführbar.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen:

Der medizinische Nutzen von Vildagliptin wurde in mehreren großen placebokontrollierten Studien bestätigt, die schließlich zur Zulassung von Vildagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 führten.

Vildagliptin wie auch die anderen Vertreter der Klasse der DPP-4-Inhibitoren senken den HbA1c-Wert ohne damit einhergehender Gewichtszunahme oder Erhöhung des Hypoglykämierisikos (1) und weisen ein gutes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit auf (2). Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen treten unter Vildagliptin und Vergleichstherapie (Placebo und aktive Komparatoren) in ähnlicher Häufigkeit auf (69,1 %, 8,9 %, 5,7 %, und 0,4 %, vs. 69,0 %, 9,0 %, 6,4 % und 0,4 %). Arzneimittel-bedingte unerwünschte Ereignisse und bestätigte Hypoglykämien sind unter Vildagliptin seltener als unter den Komparatoren (15,7 % vs 21,7% und 1,7 % vs. 5,8 %) (s. Meta-Analyse von Schweizer et al. (3)).

DPP-4-Inhibitoren erhöhen im Gegensatz zu anderen Substanzklassen wie Sulfonylharnstoffen das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen nicht (4;5). Aktuelle Meta-Analysen zufolge ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter DPP-4-Inhibitoren insgesamt, wie auch unter Vildagliptin im Speziellen, rund 50 % niedriger als unter anderen Behandlungen (6;7). Für Vildagliptin lässt sich aus einer gepoolten Analyse von Safety-Daten auf Basis adjudizierter Ereignisse aus 25 Studien mit einer Studiendauer bis zu 2 Jahren kein erhöhtes Risiko für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse erkennen (8). Die Methodik entspricht den Vorgaben der FDA zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit eines oralen Antidiabetikums (9). Gegenüber allen Komparatoren lag dabei das relative Risiko (RR) unter 1. Dies gilt für die Gesamtpopulation bei einmal täglicher Gabe (RR: 0,88; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,37; 2,11]) und bei zweimal täglicher Gabe (RR: 0,84; 95 %-KI [0,62; 1,14]) ebenso wie für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (RR: 0,78; 95 %-KI [0,51; 1,19]). Die obere Grenze des 95 %-KI der zweimal täglichen Gabe lag mit 1,14 unterhalb der von der FDA geforderten maximalen Grenze von 1,3. Auch bei älteren Patienten konnte kein signifikant erhöhtes Risiko unter Vildagliptin festgestellt werden (RR: 1,04; 95 %-KI [0,62; 1,73]) (8). Die Inzidenzen für akute Koronarsyndrome oder ein tödliches kardio-zerebrovaskuläres Ereignis waren unter Vildagliptin niedriger als unter Vergleichstherapie (8). Eine aktuelle Meta-Analyse konnte ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine reduzierte Gesamtmortalität unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Therapien zeigen. Für Vildagliptin lag die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei rund 40 % (RR: 0,61; 95 % KI [0,43; 0,86]; p = 0,005) (7).

Die Daten zur klinischen Wirksamkeit der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin basieren auf Studien zu Vildagliptin und Vildagliptin mit Metformin als add-on. Die Studie LAF237A2303, in der die kombinierte Gabe von Vildagliptin + Metformin untersucht wurde, ist die pivotale Studie zur Wirksamkeit, auf der die Zulassung der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin beruht. Die EMA stellt im European Public Assessment Report (EPAR) fest, dass die Wirksamkeit der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin durch die Bioäquivalenz-Studien zusammen mit den Studien zur add-on Therapie von Vildagliptin zu Metformin und den Studien zur Vildagliptin Monotherapie gezeigt wurde. Mit Ausnahme der Bioäquivalenz-Studien waren alle diese Studien auch Teil der Daten, auf deren Basis die Zulassung von Vildagliptin (Galvus®) erfolgte (10). Von den Zulassungsbehörden wurden keine weiteren Studien zur Fixkombination Vildagliptin/Metformin gefordert, die Datenlage wurde als ausreichend betrachtet.

Zweifach-Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin (A1):

- Gegenüber Metformin + Placebo war die Kombination aus Vildagliptin + Metformin in der Senkung des HbA1c-Wertes signifikant überlegen (Studie LAF237A2303: HbA1c-Veränderung als Differenz zu Placebo -1,10; SE = 0,14; 95 %-KI [-1,37; -0,84]; $p < 0,001$).
- Das Körpergewicht war unter Kombinationsbehandlung mit Vildagliptin + Metformin konstant. Patienten, die nur Metformin erhielten, verloren etwas an Gewicht (Studie LAF237A2303).
- Das Hypoglykämierisiko war unter Kombinationsbehandlung mit Vildagliptin + Metformin gegenüber Metformin alleine nicht erhöht. In beiden Gruppen traten jeweils nur bei einem Patienten Hypoglykämien auf. Keine der Hypoglykämien war dem Schweregrad 2 zuzuordnen (Studie LAF237A2303). Die Rate an unerwünschten Ereignissen lag unter der Kombination von Vildagliptin mit Metformin auf Placeboniveau (Studie LAF237A2303: Vildagliptin + Metformin 65,0 % vs. Metformin + Placebo 63,5 %).

Kombinationstherapie von Vildagliptin/Metformin mit einem Insulin (A2):

- Die Kombination aus Vildagliptin und Humaninsulin senkte den HbA1c-Wert signifikant stärker als Insulin + Placebo (Studie LAF237A23135: HbA1c-Veränderung als Differenz zu Placebo -0,84; SE = 0,19; 95 %-KI [-1,21; -0,47]; $p < 0,001$). Eine ältere Studie (LAF237A2311) zur Kombination von Vildagliptin mit Insulin wurde unter Verwendung von Insulinanaloga durchgeführt. Diese Daten bestätigen die Überlegenheit einer Kombination von Vildagliptin mit Insulin gegenüber einer alleinigen Insulintherapie

(Studie LAF237A2311: HbA1c-Veränderung als Differenz zu Placebo -0,27; SE = 0,12; 95 %-KI [-0,51; -0,04]; p = 0,022).

- Ein signifikanter Unterschied der Rate an schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin + Humaninsulin im Vergleich zu einer Humaninsulin-Monotherapie war nicht festzustellen, obwohl eine statistisch signifikant stärkere Senkung des HbA1c-Wertes unter der Kombinationstherapie mit Insulin im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde (Studie LAF237A23135). In einer älteren Studie (Studie LAF237A2311), in der Insulin-Analoga verwendet wurden, zeigte sich eine niedrigere Hypoglykämierate bei Patienten mit Kombinationstherapie aus Vildagliptin + Insulin im Vergleich zu Insulin + Placebo (22,9 % vs. 29,6 % der Patienten) bei statistisch signifikant stärkerer Senkung des HbA1c-Wertes.
- Die Rate an unerwünschten Ereignissen lag unter Kombination von Vildagliptin und Insulin bei 57,7 % und bei 47,5 % unter Insulin alleine (Studie LAF237A23135).
- Zum Vergleich der Kombination von Vildagliptin plus Insulin und Metformin mit Placebo plus Insulin liegen keine Daten vor (Studie LAF237A23135).

Kombinationstherapie von Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (A3):

- Gegenüber Placebo konnte für Vildagliptin in Kombination mit Metformin und Glimperid Überlegenheit bei der Senkung des HbA1c-Wertes gezeigt werden (Studie LAF237A23152: HbA1c-Veränderung als Differenz zu Placebo -0,76 %; SE = 0,12; 95 %-KI [-0,98; -0,53]; p < 0,001).
- Die Anzahl der Patienten, bei denen Hypoglykämien auftraten, lag mit 8 Patienten unter der Dreifachkombination etwas höher als unter der Zweifachkombination mit 3 Patienten (5,1 % vs. 1,9 %). Unter der Dreifachkombination war nur eine Hypoglykämie dem Grad 2 zuzuordnen (Studie LAF237A23152).
- Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen lag unter der Dreifachkombination auf ähnlichem Niveau wie unter der Zweifachkombination (50,3 % vs. 47,5 %) (Studie LAF237A23152).

Medizinischer Zusatznutzen:

Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin/Metformin (A1):

- Während der Behandlung mit Glimperid + Metformin war die Gesamtzahl der hypoglykämischen Ereignisse erhöht und mehr Patienten waren von **Hypoglykämien** betroffen als unter Vildagliptin + Metformin: RR insgesamt: **0,13 (95 %-KI: [0,09; 0,18]**,

$p < 0,001$), RR schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämien: **0,12 (95 %-KI: [0,08; 0,17]; $p < 0,001$)**. RR Hypoglykämien Grad 2: **0,12 (95 %-KI: [0,02; 0,99], $p = 0,045$)**. Bei der Unterteilung der Hypoglykämien nach ihrer Intensität (leicht, mittelschwer, schwer) wurden unter Vildagliptin + Metformin keine schweren Ereignisse beobachtet, während unter Glimepirid + Metformin 14 schwere Hypoglykämien auftraten. Bei ausschließlicher Betrachtung des zweiten Therapiejahres ist ein signifikant geringeres Hypoglykämierisiko unter Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin zu sehen (schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämien RR: **0,13; 95 %-KI: [0,07; 0,24]; $p < 0,001$**). Auch bei Patienten mit einer konstanten Glimepirid-Dosis von 2 mg über den gesamten Studienverlauf ist das Risiko für schwerwiegende bzw. signifikante Hypoglykämien unter Vildagliptin + Metformin signifikant niedriger als unter Glimepirid + Metformin (**RR: 0,17; 95 %-KI: [0,09; 0,32]; $p < 0,001$**). Das Ergebnis der Meta-Analyse belegt die Überlegenheit von Vildagliptin + Metformin hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien. Dieses Therapieregime führt also zu einer ähnlichen Senkung des HbA1c unter gleichzeitiger signifikanter Reduktion der Hypoglykämierate um 90 % (RR insgesamt: **0,10; 95 %-KI: [0,06; 0,16], $p < 0,001$**).

- Nach 104 Wochen Therapie mit Glimepirid + Metformin nahmen die Patienten im Mittel über 1 kg an **Körpergewicht** zu, während die mit Vildagliptin + Metformin behandelten Patienten im Durchschnitt sogar etwas abnahmen: Veränderung des Körpergewichts als **Differenz zur Kontrollgruppe: -1,45 kg (95 %-KI: [-1,74; -1,16], $p < 0,001$)**. Die Meta-Analyse ergab einen signifikanten Vorteil der Kombination Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts: Veränderung des Körpergewichts als Differenz zur Kontrollgruppe: -2,22 kg (SE = 0,19; 95 %-KI: [-2,59; -1,85], $p < 0,001$).
- Während der Behandlung mit Vildagliptin + Metformin traten **weniger unerwünschte Ereignisse** als unter Glimepirid + Metformin auf. Insbesondere waren die Patienten signifikant seltener von relevanten unerwünschten Ereignissen wie **Asthenie, Müdigkeit, Schwindel und Tremor** als unter Glimepirid + Metformin betroffen. Dies spiegelt sich auch in signifikant **weniger Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen** unter Vildagliptin + Metformin wieder (**8,4 % vs. 10,7 %; RR: 0,78; 95 %-KI: [0,63; 0,97]; $p = 0,03$**). Die Meta-Analyse belegt die Überlegenheit der Kombination von Vildagliptin + Metformin gegenüber der Kombination von Glimepirid + Metformin. Das Risiko für unerwünschte Ereignisse ist um rund 20 % (RR: 0,82; 95 %-KI: [0,74; 0,9]; $p < 0,001$), das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse um rund 50 % (RR: 0,49; 95 %-KI: [0,27; 0,88]; $p = 0,02$) signifikant geringer.
- Hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes wurde kein relevanter Unterschied der Interventionen festgestellt.
- Hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Therapiezufriedenheit wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die Ergebnisse der

Subgruppenanalysen waren konsistent zu den Resultaten aus der Gesamtpopulation: es zeigte sich keine Interaktion hinsichtlich Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere.

Kombinationstherapie von Vildagliptin/Metformin mit einem Insulin (A2):

- Vildagliptin + Insulin + Metformin senkte den **HbA1c** nach 24 Wochen fast dreimal so stark wie Insulin + Metformin (**HbA1c-Veränderung als Differenz zur Kontrollgruppe: -0,63 mit 95 %-KI: [-0,86; -0,39], $p < 0,001$**), ohne relevanten Anstieg der Hypoglykämierate.
- Für Vildagliptin + Insulin + Metformin zeigte sich gegenüber Insulin + Metformin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des Körpergewichts. Dieser Unterschied beruht auf einem Gewichtsverlust in der Kontrollgruppe. Patienten unter Vildagliptin-Kombinationsbehandlung hielten ihr Gewicht konstant.
- Hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen wurde kein relevanter Unterschied der Interventionen im direkten Vergleich festgestellt.
- Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum direkten Vergleich der Kombination aus Vildagliptin + Insulin + Metformin waren konsistent zu den Resultaten aus der Gesamtpopulation: es zeigte sich keine Interaktion hinsichtlich Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere.

Kombinationstherapie von Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (A3):

Für den geforderten Vergleich sind weder eigene Daten noch Daten aus der bibliografischen Recherche oder der Registersuche vorhanden. Der Zusatznutzen von Vildagliptin/Metformin kann in diesem Indikationsbereich weder über direkte noch indirekte Vergleiche quantifiziert werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der patientenrelevante Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann für die Patientenpopulation, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist (Vildagliptin in der Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin – A1) als beträchtlich und für die Patientenpopulation, bei der Diät und Bewegung und eine stabile Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (Vildagliptin/Metformin in der Kombinationstherapie mit Insulin – A2) als gering beschrieben werden. Aufgrund der Studie der Klasse 1-Evidenz, die der Bewertung zugrunde liegt, kann dies als gesichert angesehen werden.

Für den Indikationsbereich der Dreifach-Kombinationstherapie von Vildagliptin/Metformin und einem Sulfonylharnstoff (A3) war mangels Daten die Berechnung eines Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Somit ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht quantifizierbar.

Durch die Zulassung von Vildagliptin/Metformin steht Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapieoption zur Verfügung, die viele der derzeitigen ungelösten Herausforderungen in der Therapie dieser Erkrankung adressiert. Der medizinische Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich HbA1c-Wert, Körpergewicht und Hypoglykämierate sowie das gut untersuchte Sicherheitsprofil befürworten den Einsatz von Vildagliptin/Metformin zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 in den gemäß Zulassung in Frage kommenden Patientengruppen.

Darüber hinaus wurde in einer Meta-Analyse mehrerer Studie mit freien und Fixkombinationen antihyperglykämischer Substanzen (hauptsächlich Metformin + Sulfonylharnstoff und Metformin + Thiazolidindion) gezeigt, dass die Anwendung von Fixkombinationen mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle (HbA1c) und einer verbesserten Compliance (gemessen als „Medication Possession Ratio“ [MPR]) im Vergleich zur entsprechenden freien Kombination einhergeht. Dabei war der Vorteil der Fixkombination gegenüber der freien Kombination besonders ausgeprägt, wenn die Patienten entweder von einer Monotherapie auf die Kombinationstherapie als fixe oder freie Kombination umgestellt wurden oder wenn die Patienten zunächst eine freie Kombination erhielten und dann auf eine Fixkombination umgestellt wurden bzw. die freie Kombination beibehalten wurde (11).

Ausmaß des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin:

Indikation	Evidenz	HbA1c	Körpergewicht	Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse	Ausmaß des Zusatznutzens
Zweifach-Kombinations- therapie Vildagliptin/Metformin (A1)	Direkter Vergleich aus RCT	=	✓✓	✓✓	✓✓	Beträchtlich
Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin mit Insulin (A2)	Direkter Vergleich aus RCT	✓✓	/	=	=	Gering
Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff (A3)	Kein Vergleich möglich	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht quantifizierbar
✓✓: Vildagliptin signifikant besser ✓: Vildagliptin tendenziell besser =: kein Unterschied nachweisbar /: Vildagliptin gewichtsneutral						

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

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 vorliegendem Dossier soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen der Fixkombination von Vildagliptin und Metformin, im Folgenden als Vildagliptin/Metformin bezeichnet, untersucht werden.

Der medizinische Nutzen von Vildagliptin wurde in mehreren großen placebokontrollierten Studien und der Zulassung von Vildagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bestätigt. Daten der placebokontrollierten Zulassungsstudien werden aufgeführt.

Die Daten zur klinischen Wirksamkeit der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin basieren auf Studien zu Vildagliptin und Vildagliptin mit Metformin als add-on. Die Studie LAF237A2303, in der die kombinierte Gabe von Vildagliptin + Metformin untersucht wurde, ist die pivotale Studie zur Wirksamkeit, auf der die Zulassung der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin beruht. Die EMA stellt im European Public Assessment Report (EPAR) fest, dass die Wirksamkeit der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin durch die Bioäquivalenz-Studien zusammen mit den Studien zur add-on Therapie von Vildagliptin zu Metformin und den Studien zur Vildagliptin Monotherapie gezeigt wurde. Mit Ausnahme der Bioäquivalenz-Studien waren alle diese Studien auch Teil der Daten, auf deren Basis die Zulassung von Vildagliptin (Galvus[®]) erfolgte (10). Von den Zulassungsbehörden wurden keine weiteren Studien zur Fixkombination Vildagliptin/Metformin gefordert, die Datenlage wurde als ausreichend betrachtet.

Bioäquivalenz-Studien für jede Stärke der Vildagliptin + Metformin Fixkombination mit der entsprechenden freien Kombination (Vildagliptin und Metformin) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt (LMF237A2301 Vildagliptin/Metformin 50/1000 mg; LMF237A2303 Vildagliptin/Metformin 50/500 mg; LMF237A2307 Vildagliptin/Metformin 50/850 mg). Für alle Stärken der Fixkombination konnte Bioäquivalenz mit der freien Kombination sowohl für Vildagliptin als auch für Metformin AUC und C_{max} gezeigt werden, wobei die üblichen Akzeptanzkriterien 0,80-1,25 zugrundegelegt wurden. Für die beiden zugelassenen Dosierungen Vildagliptin/Metformin 50/850 mg und Vildagliptin/Metformin 50/1000 mg sind die Daten zur Bioäquivalenz in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Bioäquivalenz-Studien zur Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin im Vergleich zur entsprechenden freien Kombination von Vildagliptin und Metformin

Pharmakokinetik Parameter	Vildagliptin (LAF237)		Metformin	
	Fixkombi	Freie Kombi	Fixkombi	Freie Kombi
LAF237 50 mg / Metformin 850 mg (Studie: LMF237A2307)				
C_{max} (ng/mL)				
MW ± SD	232 ± 77	220 ± 65	2014 ± 644	1907 ± 590
Adjustiertes geometr. Mittel	221,01	210,67	1923,62	1825,90
CV %	33	29	32	31
Verhältnis geometr. Mittel				
Schätzer (90 % KI)	1,05 (0,99 – 1,11)		1,05 (1,01 – 1,10)	
AUC_{0-t} (h*ng/mL)				
MW ± SD	1036 ± 215	1018 ± 199	13629 ± 3780	13292 ± 3854
Adjustiertes geometr. Mittel	1013,60	998,70	13150,57	12805,73
CV %	21	20	28	29
Verhältnis geometr. Mittel				
Schätzer (90 % KI)	1,01 (0,99 – 1,04)		1,03 (0,99 – 1,07)	
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)				
MW ± SD	1046 ± 215	1029 ± 199	13779 ± 3809	13472 ± 3880
Adjustiertes geometr. Mittel	1024,43	1009,88	13299,46	12985,51
CV %	21	19	28	29
Verhältnis geometr. Mittel				
Schätzer (90 % KI)	1,01 (0,99 – 1,04)		1,02 (0,99 – 1,06)	
LAF237 50 mg / Metformin 1000 mg (Studie: LMF237A2301)				
C_{max} (ng/mL)				
MW ± SD	214 ± 46,9	216 ± 55,6	2382 ± 599	2311 ± 487
Adjustiertes geometr. Mittel	209,48	208,64	2312,44	2263,00
CV %	22	26	25	21
Verhältnis geometr. Mittel				
Schätzer (90 % KI)	1,00 (0,95 – 1,06)		1,02 (0,98 – 1,07)	
AUC_{0-t} (h*ng/mL)				

Pharmakokinetik Parameter	Vildagliptin (LAF237)		Metformin	
	Fixkombi	Freie Kombi	Fixkombi	Freie Kombi
MW ± SD	1016 ± 153	1005 ± 169	15544 ± 3448	15472 ± 3479
Adjustiertes geometr. Mittel	1004,85	991,91	15183,72	15082,80
CV %	15	17	22	22
Verhältnis geometr. Mittel				
Schätzer (90 % KI)	1,01 (0,99 – 1,04)		1,01 (0,97 – 1,04)	
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)				
MW ± SD	1028 ± 152	1021 ± 172	15755 ± 3441	15651 ± 3486
Adjustiertes geometr. Mittel	1017,33	1006,62	15401,82	15264,24
CV %	15	17	22	22
Verhältnis geometr. Mittel				
Schätzer (90 % KI)	1,01 (0,99 – 1,03)		1,01 (0,97 – 1,04)	

Darüber hinaus wurde in einer Meta-Analyse mehrerer Studie mit freien und Fixkombinationen antihyperglykämischer Substanzen (hauptsächlich Metformin + Sulfonylharnstoff und Metformin + Thiazolidindion) gezeigt, dass die Anwendung von Fixkombinationen mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle (HbA1c) und einer verbesserten Compliance (gemessen als „Medication Possession Ratio“ [MPR]) im Vergleich zur entsprechenden freien Kombination einhergeht. Dabei war der Vorteil der Fixkombination gegenüber der freien Kombination besonders ausgeprägt, wenn die Patienten entweder von einer Monotherapie auf die Kombinationstherapie als fixe oder freie Kombination umgestellt wurden oder wenn die Patienten zunächst eine freie Kombination erhielten und dann auf eine Fixkombination umgestellt wurden bzw. die freie Kombination beibehalten wurde (11).

Tabelle 4-2: Ergebnisse des Vergleichs von Freier Kombination und Fixkombination

Vergleich Fixkombination vs. freie Kombination	Gewichtete Mittlere Differenz	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
HbA1c-Reduktion	-0,53%	-0,78; -0,28	p<0,0001
MPR	8,6%	1,6; 15,6	p=0,0162
MPR nach Umstellung von einer Monotherapie	7,7%	5,7; 9,6	p<0,0001
MPR nach Umstellung von einer freien Kombination	5,0%	3,1; 6,8	p<0,0001

Quelle: (11)

Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine große nicht-interventionelle Studie mit Vildagliptin durchgeführt (PROVIL – „Pill buRden and cOmpliance in type-2 diabetes patients treated with VILdagliptin“) in der als sekundärer Endpunkt die Bedeutung der Tablettenlast im Praxisalltag bei Typ 2 Diabetikern untersucht wurde. Diese Untersuchung zeigte, dass die Tablettenlast von T2DM Patienten hoch ist. 87 % der Patienten nehmen 2 und mehr antidiabetische Tabletten ein. Aufgrund der Komorbidität dieser Population ist die Gesamtlast noch höher (60 % der Patienten nehmen insgesamt mehr als 4 Tabletten täglich ein). In einer Patientenumfrage gaben 62 % der befragten Patienten an, dass die Tablettenzahl einen Einfluss darauf hätte, wie krank sie sich fühlen und annähernd die Hälfte der Patienten (48 %) ist besorgt, versehentlich Tabletten zu vergessen oder die falschen Tabletten / die falsche Dosis einzunehmen. Entsprechend zeigte eine Befragung der behandelnden Ärzte, dass für 85 % der Ärzte die tägliche einzunehmende Tablettenzahl eine Herausforderung in der Therapie darstellt. 89 % der Ärzte sind der Auffassung, dass die einzunehmende Tablettenzahl von den Patienten als Belastung im Behandlungsalltag gesehen wird. Daher bevorzugen 96 % der Ärzte – wenn möglich – Kombinationsprodukte, da sie dabei helfen, die Zahl der Tabletten zu reduzieren.

Insgesamt kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass eine hohe Tablettenlast in der antidiabetischen Therapie im Praxisalltag eine Belastung für Typ 2 Diabetiker darstellen kann, die durch den gezielten Einsatz von Kombinationen reduziert werden kann (12).

Bei gegebener Bioäquivalenz bewertet die EMA die Wirksamkeit anhand der Studien zur freien Kombination von Galvus und Metformin. In Analogie zur Vorgehensweise der EMA erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier zur Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin auf Basis von Studien zur freien Kombination von Vildagliptin (Galvus®) mit Metformin. Der Zusatznutzen der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin wird damit in diesem Dossier auf Grundlage der bereits für Vildagliptin eingereichten Daten dargestellt. Zusätzliche Studiendaten zu Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität liegen nicht vor, zusätzliche Analysen wurden nicht durchgeführt.

Der Zusatznutzen der Fixkombination aus Vildagliptin/Metformin wird durch dieses Vorgehen möglicherweise unterschätzt, worauf die Daten von Han et al sowie die Daten des pharmazeutischen Unternehmers zur Tablettenlast schließen lassen. Grundsätzlich ist dieses Vorgehen aber geeignet, den Zusatznutzen einer Fixkombination nachzuweisen.

Die Fragestellung in diesem Dossier bezieht sich auf 3 unterschiedliche therapeutische Interventionen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vildagliptin/Metformin, die mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden (zur zweckmäßigen Vergleichstherapien siehe Modul 3). Die betrachtete Patientenpopulation bleibt in allen 3 Vergleichen dieselbe, sowie auch die in Frage kommenden Endpunkte und Studientypen:

Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (die gemäß Zulassung zur Behandlung mit Vildagliptin/Metformin in Frage kommende Patientenpopulation)

Tabelle 4-3: Intervention und Vergleichstherapie:

Intervention	Durch den G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie, auf die sich das Dossier hilfsweise bezieht	Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des pU
Vildagliptin (zweimal 50 mg täglich) mit Metformin (A1)	Sulfonylharnstoffe ^a + Metformin	Sitagliptin + Metformin
Vildagliptin (zweimal 50 mg täglich) mit Metformin und einem Insulin (A2)	Humaninsulin ^b + Metformin	Sitagliptin + Insulin
Vildagliptin (zweimal 50 mg täglich) mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff ^a (A3)	Humaninsulin ^b + Metformin	Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoffe
<p>a: Als Sulfonylharnstoffe kommen gemäß G-BA Glimepirid und Glibenclamid in Frage. Der pharmazeutische Unternehmer hat für das vorliegende Dossier Glimepirid gewählt. Sofern kein Vergleich mit Glimepirid möglich war, wurde ein Vergleich mit Glibenclamid geprüft.</p> <p>b: Als Insuline kommen gemäß G-BA nur Humaninsuline einschließlich NPH-Insulin in Frage.</p>		

Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht, Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität, Therapiezufriedenheit

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.

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.

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (die gemäß Zulassung zur Behandlung mit Vildagliptin in Frage kommende Patientenpopulation)	Pädiatrische Patienten (Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit fehlen) und Patienten mit Leberfunktionsstörung, Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Intervention	Vildagliptin (zweimal 50 mg täglich) in Kombination mit Metformin Vildagliptin (zweimal 50 mg täglich) in Kombination mit Metformin und einem Insulin Vildagliptin (zweimal 50 mg täglich) in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff	andere Kombinationen mit Vildagliptin/Metformin bzw. andere als die zugelassenen Dosierungen
Vergleichstherapie	Zu A1) Glimperid oder ggf. Glibenclamid mit Metformin Zu A2) Metformin mit Humaninsulin oder NPH-Insulin Zu A3) Metformin mit Humaninsulin oder NPH-Insulin	andere Vergleichstherapien
Intervention für indirekte Vergleiche	Zu A1) nicht zutreffend, da direkter Vergleich möglich Zu A2) nicht zutreffend, da direkter Vergleich möglich Zu A3) Metformin mit Humaninsulin oder NPH-Insulin	
Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche	1. Schritt: Gemeinsamer Komparator mit relevanten Vildagliptin Studien, nämlich Zu A1) nicht zutreffend, da direkter Vergleich möglich Zu A2) nicht zutreffend, da direkter Vergleich möglich Zu A3) Humaninsulin oder NPH-Insulin 2. Schritt: alle Vergleichstherapien	1. Schritt: andere als die unter den Einschlusskriterien genannten 2. Schritt: keine
Endpunkte	Mortalität Morbidität: HbA1c, Körpergewicht, Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse (z. B. Anzahl UE, SUE, Behandlungsabbrüche aufgrund UE), gesundheitsbezogene Lebensqualität, Therapiezufriedenheit (patientenrelevante Endpunkte in dieser Indikation, einschließlich des Surrogatparameters HbA1c)	Studien ohne einen der genannten relevanten Endpunkte

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
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)

Bei der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche wurde die Vergleichstherapie zunächst auf einen gemeinsamen Komparator mit den geeigneten Vildagliptin-Studien eingeschränkt, um so einen einfachen indirekten Vergleich zu ermöglichen. War ein einfacher indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Komparator nicht möglich, wurden im nächsten Schritt Studien mit anderweitigen Komparatoren aufgenommen um Netzwerkanalysen zu ermöglichen.

Zusätzlich zu Studien aus der systematischen Suche werden zwei nicht-randomisierte Datenerhebungen dargestellt, um Erfahrungen aus dem Praxisalltag zu ergänzen und Daten der RCT zu untermauern. Zum einen handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, die europaweit durchgeführt wurde und allein in Deutschland mehrere tausend Patienten eingeschlossen hatte. Zum anderen handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung auf Basis der IMS HEALTH Disease Analyzer Datenbank. Eine systematische Aufarbeitung nicht-randomisierter Studien erfolgt aufgrund des Vorliegens von RCT jedoch nicht.

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bibliografische Suchen waren erforderlich um relevante Studien für indirekte Vergleich gegen die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren. Durchsuchte Datenbanken waren: EMBASE, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Die Cochrane Database auf Systematic Reviews wurde ab 2005 durchsucht, das

entspricht aufgrund der regelmäßigen Aktualisierung der vorhandenen Reviews einer vollständigen Suche. Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich Januar 2013 vollständig durchsucht.

Zur Identifikation von Studien für direkte Vergleiche in allen relevanten Indikationsbereichen wurde eine Recherche nach RCT mit Vildagliptin durchgeführt. Da lediglich für die Indikationsbereiche der Kombination mit Metformin (A1) und der Kombination mit Insulin und Metformin (A2) direkte Vergleiche verfügbar waren, wurde diese Suche auch zur Identifikation von Studien als Basis für indirekte Vergleiche verwendet. Zusätzlich wurden für indirekte Vergleiche bibliografische Suchen nach RCT mit Metformin durchgeführt..

Vildagliptin-Recherche: alle Indikationsbereiche

Metformin-Recherche: Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin,
Kombination Vildagliptin/Metformin mit SU

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

In den öffentlichen Suchregistern clinicaltrials.gov und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal wurde nach klinischen Studien mit Vildagliptin, Metformin, Glimperid, Glibenclamid, Gliclazid und Glipizid gesucht. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Bei der Recherche

wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Das Register clinicalstudyresults.org ist derzeit nicht mehr verfügbar.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 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-G 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Soweit zutreffend, wurden die Kriterien der ISPOR-Liste und des STROBE-Statements angewendet. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. den relevanten Publikationen der eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich pro Studie in Anhang 4-F.

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika

Die für die Bewertung von Vildagliptin herangezogenen Studienergebnisse wurden an erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erhoben und sind somit für die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens der Fixkombination von Vildagliptin und Metformin geeignet. Die Zielpopulation ist ausschließlich über das Therapieversagen oder die Nichtanwendbarkeit bestimmter Wirkstoffe bzw. Therapieoptionen definiert: Für eine Therapie mit der Fixkombination von Vildagliptin und Metformin kommen Patienten in Frage, die wie nachfolgend dargestellt charakterisiert sind.

- A1: Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist (orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin/Metformin).
- A2: Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (Anwendung von Vildagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin).
- A3: Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (orale Kombination von Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff).

Die Erfüllung der oben genannten Kriterien zur Vortherapie und mögliche Therapieausschlüsse werden über die Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien abgefragt. Nur Studien, die die relevante Population im jeweiligen Indikationsbereich eingeschlossen haben, werden für die Bewertung berücksichtigt.

Dargestellt werden folgende Baseline-Patientencharakteristika:

- Alter
- Geschlecht
- HbA1c
- Body Mass Index (BMI)
- Erkrankungsdauer

Für die eingeschlossenen Studien werden folgende Endpunkte dargestellt:

Endpunkt Hypoglykämien

Die Vermeidung von Hypoglykämien gehört zu den Therapiezielen der medikamentösen antidiabetischen Behandlung (13). Hypoglykämien sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder Benommenheit, Verwirrung und Sprachproblemen und können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar zum Tod führen (14-16). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für Demenz (17) und Krampfanfälle (15). Das Körpergewicht steigt trotz reduzierter Nahrungsaufnahme (18). Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (19). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet (20). Eine daraus folgende eingeschränkte Mobilität stellt einen einschneidenden Verlust an Lebensqualität dar. Hypoglykämien beinhalten ein erhebliches Risiko. Sie haben darüber hinaus aber auch für Arbeitgeber und Patienten ökonomische Konsequenzen (21) bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit in Berufszweigen wie Feuerwehr, Polizei, Personen- und Güterbeförderung (22). Bei älteren Patienten können Hypoglykämien zum Verlust der Unabhängigkeit führen.

Zwar stellen nur 1,4 - 3,3 % der Hypoglykämien schwere Fälle dar (definiert durch den Bedarf an Hilfe) (13;14), aber auch die leichteren Fälle führen zu erheblichen Funktionsverlusten und Komplikationen (23). Laut einer aktuellen Befragung fühlen sich 79% der Patienten nach einer nächtlichen leichten Hypoglykämie am Folgetag mäßig oder schwer beeinträchtigt (24). Außerdem verursachen insbesondere schwere Hypoglykämien hohe Kosten für das Gesundheitssystem. In einem Fünftel der Fälle ist eine Hospitalisierung nötig, die Behandlungskosten für eine schwere Hypoglykämie werden im Schnitt mit ungefähr 500 EUR beziffert, steigen bei Notwendigkeit der Hospitalisierung aber auf über 3.000 EUR (25). Nicht zu vernachlässigen ist das Risiko für Spätkomplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen (im Folgenden dargestellt) und damit einem weiteren Kostenfaktor in Zusammenhang mit Hypoglykämien. Wie in größeren klinischen Studien zu sehen war, sind Hypoglykämien auch häufig der limitierende Faktor, wenn es um das Erreichen der glykämischen Kontrolle geht (26-28). In Deutschland, Spanien und Großbritannien machen schwere Hypoglykämien beispielsweise den größten Anteil der Kosten für Diabetes aus (25;29;30). Die Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 formuliert als allgemeines Therapieziel die Vermeidung von Hypoglykämien (31). Speziell bei älteren Menschen empfiehlt die für diese Patientengruppe ausgerichtete DDG-Leitlinie sogar eine strikte Vermeidung von Hypoglykämien (32).

Die Häufigkeitsangaben zu Hypoglykämien unter Sulfonylharnstofftherapie variieren zwischen 1 - 41 % je nach Substanz, Therapieregime und Studie. Für Glimperid liegen die Hypoglykämieraten beispielsweise bei 11 - 13 % (33). Das Risiko, eine Hypoglykämie unter Sulfonylharnstoffen zu entwickeln, war deutlich höher im Vergleich zu einer Therapie mit Metformin (Odds ratio (OR): 2,79; 95 %-KI: [2,23; 3,50] (34). In der Kombination mit anderen oralen Antidiabetika (OAD) kann sich das Hypoglykämierisiko durch Sulfonylharnstoffe noch weiter erhöhen (33). In den Empfehlungen der Amerikanischen

Endokrinologischen Gesellschaft werden Sulfonylharnstoffe aufgrund des Hypoglykämierisikos, der Gewichtszunahme, und des raschen Versagens der Therapie in der Kombinationstherapie mit Metformin erst nach dem Einsatz von Pioglitazon- oder Inkretin-basierter Therapien empfohlen (35). Auch das neUEte gemeinsame Positionspapier der Europäischen (EASD) und Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) weist ausdrücklich auf das erhöhte Risiko für Hypoglykämien und die Gewichtszunahme insbesondere bei älteren Diabetikern und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen hin (36). In der Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapieplanung bei Typ-2 Diabetes“ werden insbesondere die langwirkenden Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid oder Glimepirid mit schweren und rezidivierenden Hypoglykämien in Verbindung gebracht (37).

Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (38). Schwere Hypoglykämien wurden im „Veterans Affairs Diabetes Trial“ als stärkster Risikofaktor für kardiovaskuläre Todesfälle identifiziert (39). Die ACCORD-Studie wurde aufgrund einer unerwartet hohen Zahl an kardiovaskulären Todesfällen abgebrochen. Viele dieser Ereignisse standen in Verbindung mit einer schweren Hypoglykämie (28). Eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter Sulfonylharnstoffen wurde in retrospektiven Datenbankauswertungen und Kohortenstudien bestätigt (40;41). Wie bereits dargestellt, kann nach den derzeit vorliegenden Daten eine Mortalitätszunahme und insbesondere eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität unter Sulfonylharnstoffen und der Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin nicht ausgeschlossen werden (4;42-53). Auch in der Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie wird das möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter einer Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin angesprochen (37). Auch wenn einige Untersuchungen Hinweise auf marginale Unterschiede im Risikoprofil zwischen spezifischen Sulfonylharnstoffen darstellen konnten, lassen die derzeit vorliegenden Daten doch auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko der gesamten Substanzklasse schließen (50).

Das ist besonders kritisch zu betrachten, da hypoglykämische Ereignisse möglicherweise mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung stehen. Einer Auswertung aus dem IMS[®] Disease Analyzer (5;54-56) zufolge zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und dem Auftreten von Spätkomplikationen. In dieser Studie wurden Patienten mit mindestens 2-jähriger Therapie unter einem Sulfonylharnstoff oder einem DPP-4-Inhibitor betrachtet und verglichen. Bewertet wurde die Assoziation zwischen Hypoglykämien und makrovaskulären Komplikationen sowie zwischen Sulfonylharnstoff-/DPP-4-Behandlung und makrovaskulären Komplikationen. Der Bewertungszeitpunkt war jeweils 24 Monate nach Therapiebeginn (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3). Makrovaskuläre Komplikationen waren mit einem Risikofaktor von etwa 1,5 signifikant mit Hypoglykämien assoziiert. Das Risiko für einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke verdoppelte sich signifikant (5). Das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen unter Sulfonylharnstoffen war bis zu doppelt so hoch wie unter DPP-4-Inhibitoren. Signifikant mehr DPP-4-Inhibitor-Patienten waren zum Ende dieses Zeitraumes frei von makrovaskulären Komplikationen verglichen mit Sulfonylharnstoff-

Patienten. Das gilt bei Betrachtung der Gesamtrate an makrovaskulären Komplikationen ebenso wie bei Betrachtung bestimmter Ereignisse wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Herzinsuffizienz (5). Zudem zeigte sich in einer Kohortenstudie an älteren Patienten (n = 16.667; Altersdurchschnitt 65 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und dem Risiko an Demenz zu erkranken (17).

Hypoglykämien werden anhand ihres Schweregrades klassifiziert. Nach jüngsten Vorschlägen der Zulassungsbehörden sind schwere Hypoglykämien solche, die neben der Notwendigkeit zur Fremdhilfe auch durch eine mögliche Bewusstseinsbeeinträchtigung des Patienten sowie die schnelle Regeneration durch Glukose- oder Glukagongabe charakterisiert werden können (57). Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien des pU war die Notwendigkeit zur Fremdhilfe das empfohlene Kriterium zur Definition einer schweren Hypoglykämie, welches somit in diesen Studien angewendet wurde. So kann eine schwere Hypoglykämie z. B. als solche definiert werden, wenn deren Symptome so ausgeprägt sind, dass sich der Patient nicht mehr selbst versorgen kann, sondern auf Hilfe von außen angewiesen ist bzw. im Krankenhaus behandelt werden muss. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kritisiert diese Operationalisierung einer schweren Hypoglykämie unter Bezugnahme auf das hohe Verzerrungspotenzial des Kriteriums „benötigt Fremdhilfe“ (58). Um dieser potenziellen Verzerrung entgegenzuwirken wurde in den Studien des pU zusätzlich das Vorliegen spezifischer Symptome und ein Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l gefordert. Ist der Patient bei Auftreten spezifischer hypoglykämischer Symptome in der Lage sich selbst zu behandeln und liegt ein Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l vor, wird die Hypoglykämie dem Grad 1 zugeordnet. Ist der Patient bei Auftreten spezifischer hypoglykämischer Symptome nicht in der Lage, sich selbst zu behandeln, benötigt Fremdhilfe oder eine Hospitalisierung und liegt ein Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l vor, wird die Hypoglykämie dem Grad 2 zugeordnet. Liegen alle Kriterien außer der Blutzuckermessung vor, wurde das Ereignis lediglich als „vermutete Hypoglykämie Grad 2“ klassifiziert. Soweit diese Informationen aus den Studiendaten und Publikationen verfügbar waren, wurden Hypoglykämien anhand dieser Kriterien dargestellt. Neben der Einteilung in Hypoglykämien des Grad 1 und 2 wurden Hypoglykämien auch anhand der Intensität erfasst. Verwendet wurden die Kategorien leicht, mittelschwer und schwer.

Weiterhin lassen sich Hypoglykämien anhand der Kriterien unerwünschter Ereignisse klassifizieren. So sind als besonders patientenrelevant die Hypoglykämien zu betrachten, die als schwerwiegendes oder signifikantes unerwünschtes Ereignis eingeordnet wurden. Die Definition eines signifikanten unerwünschten Ereignisses ergibt sich aus ICH-E3 (59). Dies sind ausgeprägte hämatologische Auffälligkeiten oder ausgeprägte Abweichungen der Laborwerte vom Normbereich und nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zur Anpassung der Dosierung des Studienmedikamentes oder Abbruch der Studienbehandlung führten oder bedeutende medikamentöse bzw. nicht-medikamentöse Behandlung erforderten.

Endpunkt Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (60).

Die Veränderung der Lebensqualität unter Therapie wurde in der Studie LAF237A2308 mit den validierten Fragebögen Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI-GH) und der revidierten Version der Diabetes Symptom Checklist (DSC-r) erfasst.

Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten, der von den Patienten selbst auszufüllen ist. Er erfasst 8 Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche „körperliche Gesundheit“ (Physical Component Summary – PCS) und „psychische Gesundheit“ (Mental Component Summary – MCS) einordnen und zusammenfassen lassen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Die Ergebnisse der Items werden pro Dimension bzw. Summenwert so transformiert, dass jeweils Werte zwischen 0 (schlechteste Gesundheit) und 100 (beste Gesundheit) erreicht werden können. Der Fragebogen wurde an einem Patientenpool von n = 1980 mit einer Responserate von 83 % validiert (61). Inzwischen liegen Normwerte für verschiedene Alters- und Patientengruppen vor (n = 2914), (62;63). In der Studie LAF237A2308 wurde die Änderung in den beiden Summenwerte analysiert.

Der WPAI-GH Fragenbogen misst die Auswirkungen der Erkrankung auf die arbeitsbezogene und andere alltäglichen Aktivitäten der Patienten. Mit 6 Fragen werden Arbeitszeitausfall und Beeinträchtigung der Arbeit und allgemeiner Aktivitäten erfasst und auf 4 Skalen, die jeweils von 0 bis 100 reichen, transformiert (prozentualer Arbeitszeitausfall, prozentuale Beeinträchtigung während der Arbeit, prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit und prozentuale Aktivitätsbeeinträchtigung aufgrund gesundheitlicher Probleme). Höhere Werte spiegeln eine größere Beeinträchtigung bzw. geringere Produktivität wider. Der von den Patienten selbst auszufüllende Fragebogen wurde initial an 106 angestellten Probanden mit gesundheitlichen Problemen validiert (64). In der Studie LAF237A2308 wurde die Änderung der Skala prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit analysiert.

Die DSC-r misst die empfundene Krankheitslast der physischen und psychischen Symptome, die im Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2 und den damit verbundenen Komplikationen entstehen. Die Patienten evaluieren ihre Diabetessymptome an 34 Items, welche zu 8 Dimensionen zusammengefasst werden (psychologische Symptome – Müdigkeit, psychologische Symptome – Kognition, polyneuropathische Symptome – Schmerz, polyneuropathische Symptome – Sensorik, kardiologische Symptome, ophthalmologische Symptome, hypoglykämische Symptome, hyperglykämische Symptome) (65). Pro Dimension sowie in der Gesamtpunktzahl wird die Ausprägung der Beeinträchtigung auf einer Skala von 1 (gar keine) bis 5 (extrem) angegeben (66). In der Studie LAF237A2308 wurde die Änderung der Krankheitslast insgesamt (perceived burden – PB) analysiert.

Endpunkt Therapiezufriedenheit

Die Therapiezufriedenheit ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt mit der Einschränkung, dass dieser allein nicht bei der Bewertung eines Nutzens oder Zusatznutzens berücksichtigt werden kann, akzeptiert (60).

Die Veränderung der Therapiezufriedenheit unter Behandlung wurde in der Studie LAF237A2308 mit dem krankheitsbezogenen Fragebogen Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) erfasst. Der vom Patienten auszufüllende DTSQ misst die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer aktuellen Diabetes-Therapie. Der Summenwert des DTQS-s (Statusversion) bewegt sich zwischen -36 (niedrigstmögliche Therapiezufriedenheit) und +36 (höchstmögliche Therapiezufriedenheit); der Summenwert des DTQS-c (Veränderungsversion) bewegt sich zwischen -18 (niedrigstmögliche Therapiezufriedenheit) und +18 (höchstmögliche Therapiezufriedenheit) (67;68). In der Studie LAF237A2308 wurde die Änderung in den beiden Summenwerte analysiert. Dargestellt wird der DTSQ-s, der DTSQ-c fließt in die Berechnung ein.

Endpunkt 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 (60).

Endpunkt Körpergewicht

Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle geht oft mit einer Gewichtszunahme einher (38;69), da Gewichtszunahme eine häufige Nebenwirkung bei vielen antidiabetischen Wirkstoffklassen, einschließlich Sulfonylharnstoffe und Insulin, ist. Eine vereinzelte Studie hat zwar gezeigt, dass normalgewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein höheres Gesamtmortalitätsrisiko bzw. nicht-kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko haben. Im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (70). Diese Auswertung war außerdem nicht auf die Art der antidiabetischen Kontrolle und die Begleiterkrankungen adjustiert. Da einige Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Glitazone) zunehmend mit einem höheren kardiovaskuläres Risiko assoziiert werden, wäre die explizite Adjustierung nach der Begleitmedikation von wesentlicher Bedeutung für die Validität der generierten Daten (71). Zudem wird lediglich auf das Körpergewicht bzw. den BMI zum Diagnosezeitpunkt und nicht auf die weitere Entwicklung des Körpergewichts eingegangen. Außerdem stehen diesen Daten weitere Untersuchungen gegenüber, die ein mit erhöhtem Gewicht assoziiertes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, zerebrovaskuläres Risiko und Gesamtmortalitätsrisikos zeigen (72-76). Ferner konnte gezeigt werden, dass eine weitere

Gewichtszunahme das Risiko für kardiovaskuläre, speziell koronare, Erkrankungen weiter erhöht (77). Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich das Risiko durch eine Gewichtszunahme also weiter und deren Lebensqualität und allgemeines Wohlbefinden kann durch eine zusätzliche Gewichtserhöhung erheblich eingeschränkt werden (78). Ziel der pharmakologischen Diabetes-Therapie ist daher die glykämische Kontrolle ohne Gewichtszunahme (13). Die Vermeidung einer Gewichtszunahme ist daher als relevant für die behandelten Patienten zu betrachten.

Endpunkt HbA1c

Die Europäische Arzneimittelagentur EMA empfiehlt in ihrer Richtlinie zur Durchführung von klinischen Studien in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 den HbA1c-Wert als Endpunkt zu verwenden (57). Die Richtlinie empfiehlt u.a. baseline-adjustierte Vergleiche der Veränderung im HbA1c zwischen Behandlungsgruppen sowie Responderanalysen basierend auf vordefinierten HbA1c-Schwellenwerten, um die Wirksamkeit eines Arzneimittels bei der glykämischen Kontrolle zu belegen.

Im Zusammenhang mit der Interpretation der aufgetretenen Hypoglykämien ist es wichtig, das Ausmaß der Senkung der HbA1c-Werte zu kennen, da nur dadurch eine sinnvolle Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes Hypoglykämien möglich ist.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten⁴ 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 anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten

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

Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Bei Vorliegen mehrerer RCT wurden die Einzelergebnisse für die jeweiligen Studienarme, gleiche Studientypen vorausgesetzt, meta-analytisch zusammengefasst. Dafür wurde prinzipiell auf die Ergebnisse der Intention-to-treat (ITT)-Analyse zurückgegriffen, sofern diese vorlagen. Dies trifft sowohl auf direkte als auch auf indirekte Vergleiche zu.

Pro Endpunkt wurden die Ergebnisse (Effektschätzer inklusive 95 %-KI) mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Dabei wurde bei bedeutsamer Heterogenität ($p < 0,2$) auf die Darstellung des gemeinsamen (gepoolten) Effektes verzichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Als Effektschätzer wurden die Mittelwertdifferenz bei kontinuierlichen Variablen und das Relative Risiko (RR) bei binären Variablen verwendet. Lagen die für die Meta-Analyse notwendigen Schätzer nicht vor, dann wurden diese wenn möglich eigenständig aus den vorliegenden Informationen berechnet oder näherungsweise bestimmt. Bei der Berechnung des Relativen Risikos in Fällen ohne aufgetretene Events in einem der Studienarme wurde eine Korrektur von 0,5 addiert.

Heterogenität wurde mittels des Maßes I^2 und des statischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität eingeschätzt. Falls die Ergebnisse signifikant heterogen waren, wurden die zu Grunde liegenden, erklärenden Faktoren ermittelt.

Die Meta-Analysen wurden mit SAS (Version 9.2 für Windows) durchgeführt.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

Innerhalb der Studien LAF237A2308 und LAF237A23135 wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Die Veränderung des HbA1c-Wertes wurde für ITT und PP-Population betrachtet. Die Gruppendifferenz war dabei in Richtung und Ausmaß innerhalb beider Studien konsistent für die ITT- und PP-Population (79;80).

Innerhalb der Studie LAF237ADE06T wurde folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Die Veränderung des HbA1c-Wertes wurde für ITT (FAS) und PP (PPS)-Population betrachtet. Die Gruppendifferenz war dabei in der Richtung innerhalb der Studie konsistent für die ITT- und PP-Population. Das Ausmaß war dabei leicht unterschiedlich, in beiden Populationen bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (81).

Die Studie LAF237AFR03 wurde wegen Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen. Eine Sensitivitätsanalyse wurde wegen der geringen Fallzahl in der Kontrollgruppe nicht durchgeführt. Die Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden, weisen sehr unterschiedliche Behandlungsdauern auf, wurden aber zur Wahrung des ITT-Prinzips alle in die Auswertung einbezogen. Eine PP-Auswertung würde in der Kontrollgruppe lediglich eine Patientenzahl von 3 erlauben.

Sensitivitätsanalysen innerhalb der Studien, die ausschließlich aus der bibliografischen Recherche identifiziert wurden, wurden nicht durchgeführt, da die in den Publikationen berichteten Daten dafür nicht geeignet waren.

Im Rahmen der Meta-Analysen wurden verschiedene Szenarien (Ein- und Ausschluss von Studien anhand von Eigenschaften der Population, Studienmethodik, Verzerrungspotenzial etc.) durchgeführt und dargestellt, die zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse herangezogen werden können.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Subgruppenanalysen wurden nur für die Studien LAF237A2308 und LAF237A23135 durchgeführt. Die Studien LAF237AFR03 und LAF237ADE06T eignen sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht für Subgruppenanalysen. Für die Studie Jeon 2011 (82) sind die Informationen aus der Publikation nicht verfügbar. Für indirekte Vergleiche konnten aufgrund

ungenügender Information aus den zugrundeliegenden Publikationen ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

In den Studien LAF237A2308 und LAF237A23135 wurden a priori die folgenden Subgruppenanalysen geplant. Der primäre Endpunkt „Veränderung des HbA1c ab Studienbeginn“ wurde deskriptiv für diese Patientengruppen (Merkmale zu Studienbeginn) separat ausgewertet:

- BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, zusätzlich $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ in LAF237A2308)
- Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (LAF237A2308: Kaukasier, Afroamerikaner, Asiaten des indischen Subkontinents, Asiaten außerhalb des indischen Subkontinents, Hispanoamerikaner, Japaner, amerikanische Ureinwohner, Pazifikinsulaner, andere; LAF237A23135: Kaukasier, Asiaten, andere)

In der Studie LAF237A2308 wurden außerdem im statistischen Analyseplan Subgruppenanalysen für die gepoolten Zentren festgelegt, aber nicht durchgeführt. In der Studie LAF237A23135 wurden zusätzlich zu den oben genannten die Veränderung des HbA1c ab Studienbeginn deskriptiv in den durch die Krankheitsschwere (Baseline HbA1c $> 8\%$, $\leq 8\%$ und Baseline HbA1c $> 9\%$, $\leq 9\%$) definierten Subgruppen ausgewertet.

Für das vorliegende Dossier wurden alle eingeschlossenen Endpunkte in den Subgruppen Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 35 \text{ kg/m}^2$), Ethnie (Kaukasier, Asiaten, andere) sowie der (in der Studien LAF237A2308 zusätzlich post-hoc definierten) Subgruppe nach Krankheitsschwere (HbA1c $> 8\%$, $\leq 8\%$ zu Studienbeginn) analysiert und dargestellt. Die für das Dossier angefertigten Subgruppenanalysen wurden, soweit möglich, für die ITT-Population durchgeführt. Für kategorielle Variablen wurde die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen mit relativen Risiken und 95 %-KI angegeben sowie dem dazugehörigen p-Wert. Für kontinuierliche Variablen wurden die Mittelwertdifferenz und der Standardfehler berechnet und ebenfalls der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz angegeben.

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Für die kontinuierlichen Variablen (HbA1c und Körpergewicht) werden p-Werte für den Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung basierend auf einem ANCOVA-Modell angegeben. Für die Interaktionsterme bei kategoriellen Variablen (Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse) basiert der p-Wert auf einem logistischen Regressionsmodell. Mit diesem wird die Anzahl der Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis bzw. die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen beschrieben. Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$,

30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Für die Analysen zur Studie LAF237A2308 mit Baseline zu Woche 52 wurden für die Endpunkte Hypoglykämien und Unerwünschte Ereignisse Analysen zur möglichen Effektmodifikation auf Basis der Einteilung BMI < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m² und < 35 kg/m² ≥ 35 kg/m² vorgenommen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison (MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

- *Genauere 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.*

Für folgenden Indikationsbereich wurden keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vildagliptin identifiziert:

- A3: Kombination aus Vildagliptin/Metformin und einem Sulfonylharnstoff gegen die vom G-BA festgesetzte Vergleichstherapie Metformin + Insulin

Daher war der Vergleich nur indirekt zu führen. Die Literaturrecherchen ergaben jedoch keine relevanten Daten für diesen Vergleich.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
Pharmakodynamikstudien mit Patienten				
LAF237A1201	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Placebo
LAF237A2215	ja	abgeschlossen	Einzel Dosen	Vildagliptin 10 mg, Vildagliptin 25 mg, Vildagliptin 50 mg,

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
				Vildagliptin 100 mg, Vildagliptin 200 mg, Vildagliptin 400 mg, Placebo
LAF237A2217	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Placebo 2x täglich
LAF237A2343 (1721-04)	ja	abgeschlossen	1 Woche	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Placebo 2x täglich
LAF237A2344	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Placebo 2x täglich
LAF237A2352	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Placebo 2x täglich
LAF237A2379	ja	abgeschlossen	7 Tage	Vildagliptin 50 mg, > 50 mg 2x täglich oder 100 mg, Placebo
LAF237A2381	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Vildagliptin 100 mg, Vildagliptin 50 mg, Placebo
Placebokontrollierte Studien mit Patienten				
LAF237A1202	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 10 mg 2x täglich, Vildagliptin 25 mg 2x täglich, Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Placebo 2x täglich
LAF237A1302	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Glimepirid, Placebo 2x täglich + Glimepirid
LAF237A1303	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Vildagliptin 100 mg, Placebo
LAF237A2203	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 25 mg 2x täglich, Vildagliptin 25 mg, Vildagliptin 50 mg, Vildagliptin 100 mg, Placebo
LAF237A2204	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg + Metformin, Vildagliptin 100 mg + Metformin (Studienarm wurde vorzeitig beendet),

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
				Placebo + Metformin
LAF237A2204E1	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Vildagliptin 50 mg + Metformin, Vildagliptin 100 mg + Metformin (Studienarm wurde vorzeitig beendet), Placebo + Metformin
LAF237A2301	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Vildagliptin 100 mg, Placebo
LAF237A2303	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg + Metformin, Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin, Placebo + Metformin
LAF237A2304	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg + Pioglitazon, Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Pioglitazon, Placebo + Pioglitazon
LAF237A2305	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg + Glimepirid, Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Glimepirid, Placebo + Glimepirid
LAF237A2307	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Placebo
LAF237A2307E1	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Placebo
LAF237A2311	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Insulin, Placebo 2x täglich + Insulin
LAF237A2357	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Placebo
LAF237A2384	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Vildagliptin 100 mg, Placebo
LAF237A23137	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Placebo

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
LAF237A23137E1	ja	abgeschlossen	28 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Placebo
LAF237A23140	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin, Vildagliptin 50 mg + Metformin, Placebo + Metformin
LAF237AGB01	nein	laufend	24 Wochen	Vildagliptin Placebo
LAF237A23118	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Placebo
Aktivkontrollierte Studien mit Patienten				
LAF237A1301	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Voglibose 0,2 mg 3x täglich
LAF237A2308	ja	abgeschlossen	104 Wochen (Interimsanalyse nach 52 Wochen)	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin, Glimepirid 2 mg (bis zu 6 mg) + Metformin
LAF237A2309	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Metformin 500 mg 2x täglich
LAF237A2309E1	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Metformin 500 mg 2x täglich
LAF237A2310	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Gliclazid bis zu 320 mg
LAF237A2323	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Acarbose bis zu 100 mg 3x täglich
LAF237A2327	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Rosiglitazon 8 mg
LAF237A2327E1	ja	abgeschlossen	80 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Rosiglitazon 8 mg
LAF237A2329	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Pioglitazon 30 mg
LAF237A2338	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin, Gliclazid bis zu 320 mg + Metformin
LAF237A2354	ja	abgeschlossen	24 Wochen (+28 Wochen)	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin,

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
			einfach verblindet)	Pioglitazon 30 mg + Metformin
LAF237A2355	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg + Pioglitazon 15 mg, Vildagliptin 100 mg + Pioglitazon 30 mg, Vildagliptin 100 mg, Pioglitazon 30 mg
LAF237A23138	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Sitagliptin 25 mg
LAF237A23138E1	ja	abgeschlossen	28 Wochen	Vildagliptin 50 mg, Sitagliptin 25 mg
LMF237A2302	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin/Metformin 50/1000 mg 2x täglich, Vildagliptin/Metformin 50/500 mg 2x täglich, Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Metformin 1000 mg 2x täglich
LMF237A2302S1	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin/Metformin 50/1000 mg 2x täglich, Vildagliptin/Metformin 50/500 mg 2x täglich, Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Metformin 1000 mg 2x täglich
LAF237A23135	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Insulin, Placebo 2x täglich + Insulin (+optional Metformin in beiden Studienarmen)
LAF237A23155	ja	laufend	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Insulin Placebo 2x täglich + Insulin (+ optional Metformin in beiden Studienarmen)
LAF237A23150	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich oder Vildagliptin 50 mg + SU, Placebo 2x täglich oder Placebo + SU
LAF237A23151	ja	abgeschlossen	5 Tage	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Glimepirid 2 mg (Untersuchung zu Glucose-fluktuation)
LAF237A23152	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich +

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
				Metformin + Glimепирид, Placebo 2x täglich + Metformin + Glimепирид
LAF237A2389	ja	laufend	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin, Placebo 2x täglich + Metformin
LAF237A23154	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 1x täglich + Glimепирид, Placebo 1x täglich + Glimепирид
LMF237ADE02	nein	abgeschlossen	43 Tage	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Sitagliptin 100 mg
LMF237A1301	nein	laufend	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin, Placebo 2x täglich + Metformin
LAF237B2224 ^b	nein	abgeschlossen	76 Wochen (24 Wochen placebokontrolliert, 52 Wochen aktivkontrolliert)	Vildagliptin 12,5 mg 2x täglich + Metformin, Vildagliptin 25 mg 2x täglich + Metformin, Placebo 2x täglich + Metformin, Sitagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin
LAF237B2201 ^b	nein	abgeschlossen	76 Wochen (24 Wochen placebokontrolliert, 52 Wochen aktivkontrolliert)	Vildagliptin 25 mg, Vildagliptin 50 mg, Placebo Sitagliptin 100 mg
LAF237A1103	nein	abgeschlossen	3 Tage	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Voglibose 0,2 mg 3x täglich, Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Voglibose 0,2 mg 3x täglich
LAF237ADE08	nein	laufend	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg + Glimепирид Insulin Protaphane + Glimепирид
LAF237AFR02	nein	abgeschlossen	8 Wochen	Vildagliptin + Metformin, Sitagliptin + Metformin
LAF237AFR03	nein	abgebrochen	24 Wochen	Vildagliptin + Metformin, „usual care“ + Metformin
LMF237ADE03	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin, Liraglutide 0.6mg/ 1.2mg

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
				1xtäglich + Metformin
LAF237ADE07	nein	laufend	8 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich, Sitagliptin 100 mg 1x täglich
LAF237ACN01	nein	laufend	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin 500mg 2x täglich Metformin bis zu 1000 mg 2x täglich
LAF237A23156	nein	laufend	bis zu 5 Jahre (3 Phasen: Dauer jeweils bis Therapieintensivierung nötig wird, nur Phase 1 kontrolliert)	Phase 1: Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin, Placebo + Metformin Phase 2: beide Arme: Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin Phase 3: beide Arme: Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin + Insulin
LAF237A2411	nein	laufend	max. 30 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin 1500 mg-2500 mg tgl Gliclazid 80-320 mg tgl+ Metformin 1500 mg-2500 mg tgl
LAF237AHK01	nein	laufend	k.A:	Vildagliptin 50 mg 1x täglich + Metformin Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin
Studien Dritter / Novartis finanziert^c				
LAF237AGB02T pms.nov.001 2009-013100-32 09/HO206/33 ^c	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich Placebo 2x täglich
LAF237AAU03T ^d	nein	abgebrochen	4 Wochen	Vildagliptin Placebo
LAF237ADE03	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin Placebo
LAF237ADE04T	nein	abgebrochen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich Placebo
LAF237ADE05T FINNja	nein	laufend	8 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich Placebo
LAF237ADE06T	nein	abgeschlossen	52 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin 1000mg 2x täglich Metformin 1000 mg 2x täglich + Glimperid

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
LAF237AFI01TS	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich Placebo
LAF237AIT02T	nein	laufend	12 Monate	Vildagliptin Glibenclamid
LAF237AKR03T	nein	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin Metformin
LAF237AKR04T	nein	laufend	16 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin Placebo + Metformin
LAF237AKR05T	nein	laufend	16 Wochen	Vildagliptin + Metformin TZD + Metformin
LAF237AKR06T ^d	nein	abgebrochen	24 Wochen	Vildagliptin + Metformin mit Sport Vildagliptin + Metformin ohne Sport
LAF237AKR07T	nein	laufend	16 Wochen	Vildagliptin + Metformin TZD + Metformin
LAF237AKR08T	nein	laufend	8 Wochen	Vildagliptin + Metformin Glimepirid + Metformin
LAF237ALB01T	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin + Metformin Sulfonylharnstoff + Metformin
LAF237ANL01T	nein	laufend	12 Wochen	Vildagliptin + Insulin + standard Ernährung Vildagliptin + Insulin + konti- nuierliche Sondenernährung Placebo + Insulin + standard Ernährung Placebo + Insulin + konti- nuierliche Sondenernährung
LAF237ANL02T (NTR2022)	nein	abgeschlossen	16 Wochen	Vildagliptin + Insulin Placebo + Insulin
LAF237ANL03T	nein	abgeschlossen	4 Wochen	Vildagliptin Acarbose
LAF237A23153T	nein	laufend	7 Tage	Vildagliptin Sitagliptin Placebo
LAF237A2388T	nein	laufend	k.A.	Vildagliptin? Placebo
LAF237ACH02T	nein	laufend	76 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich +

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
				Metformin Metformin + Gliclazid
LAF237AFR05T	nein	laufend	k.A.	Vildagliptin + Metformin + Insulin Placebo + Metformin + Insulin
LAF237ABR02T	nein	laufend	12 Wochen	Vildagliptin Gliclazid MR
LAF237ABR03T	nein	laufend	16 Wochen	Vildagliptin Gliclazid
LAF237A2408T	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Vildagliptin 50 mg 2x täglich + Metformin Sitagliptin 100 mg 1x täglich + Metformin
<p>a: Die angegebene Zeit entspricht der Behandlungsdauer unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen</p> <p>b: Studien mit Vildagliptin in einer modifizierten Freisetzung, entspricht nicht dem zugelassenen Arzneimittel</p> <p>c: Studien Dritter (Investigator Initiated Trials) sind von Novartis finanzierte Studien, für die Novartis nicht der Sponsor war oder ist. Für die Vollständigkeit der Unterlagen sowie die GCP-konforme Studiendurchführung zeichnete der Sponsor (nicht Novartis) verantwortlich.</p> <p>d: Studien Dritter, die noch vor Patienteneinschluss in der Planungsphase abgebrochen wurden</p> <p>k.A.: keine Angabe</p>				

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

Der Studienstatus ist mit Stand vom 19. Februar 2013 abgebildet.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Pharmakodynamikstudien mit Patienten	

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LAF237A1201	Pharmakodynamikstudie mit Patienten
LAF237A2215	Pharmakodynamikstudie mit Patienten
LAF237A2217	Pharmakodynamikstudie mit Patienten
LAF237A2343 (1721-04)	Pharmakodynamikstudie mit Patienten
LAF237A2344	Pharmakodynamikstudie mit Patienten
LAF237A2352	Pharmakodynamikstudie mit Patienten
LAF237A2379	Pharmakodynamikstudie mit Patienten
LAF237A2381	Pharmakodynamikstudie mit Patienten
Placebokontrollierte Studie	
LAF237A1202	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A1302	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A1303	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2203	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2204	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2204E1	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2301	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2303	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2304	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2307	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2307E1	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2311	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2357	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A2384	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A23137	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A23137E1	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237A23140	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237AGB01	Placebokontrollierte Studie mit Patienten – laufende Studie
LAF237A23118	Placebokontrollierte Studie mit Patienten
Aktivkontrollierte Studie	
LAF237A1301	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2309	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2309E1	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2323	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2327	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2327E1	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2329	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2338	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2354	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2355	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A23138	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A23138E1	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LMF237A2302	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LMF237A2302S1	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A23155	Laufende Studie
LAF237A23150	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A23151	Pharmakokinetik- / Pharmakodynamik-Studie, enthält keine relevanten Endpunkte
LAF237A2389	Laufende Studie Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A23154	Laufende Studie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LMF237ADE02	Laufende Studie, Studiendauer zu kurz (43 Tage)
LMF237A1301	Laufende Studie Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu, Studiendauer zu kurz (12 Wochen)
LAF237B2224	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237B2201	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A23154	Laufende Studie
LAF237A1103	Pharmakokinetik- / Pharmakodynamik-Studie
LAF237ADE08	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237AFR02	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LMF237ADE03	Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237ADE07	Laufende Studie Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237ACN01	Laufende Studie Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A23156	Laufende Studie Aktivkontrollierte Studie mit Patienten, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237A2411	Laufende Studie
LAF237AHK01	Laufende Studie
Studien Dritter/Novartis finanziert	
LAF237AGB02T pms.nov.001 2009-013100-32	Laufende Studie, placebokontrollierte Studie mit Patienten

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
09/HO206/33	
LAF237AAU03T	Placebokontrollierte Studie mit Patienten, Studiendauer zu kurz (4 Wochen)
LAF237ADE03	Laufende Pharmakodynamik Studie, placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237ADE04T	Abgebrochene Studie, placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237ADE05T	Laufende Studie, placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237AFI01TS	Laufende Studie, placebokontrollierte Studie mit Patienten
LAF237AIT02T	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237AKR03T	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237AKR04T	Laufende Studie, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu, Studiendauer zu kurz (16 Wochen)
LAF237AKR05T	Laufende Studie, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu, Studiendauer zu kurz (16 Wochen)
LAF237AKR06T	Abgebrochene Studie, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu
LAF237AKR07T	Laufende Studie, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu, Studiendauer zu kurz (16 Wochen)
LAF237AKR08T	Laufende Studie, Studiendauer zu kurz (8 Wochen)
LAF237ALB01T	Studiendauer zu kurz (12 Wochen)
LAF237ANL01T	Laufende Studie, die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu, Studiendauer zu kurz (12 Wochen)
LAF237ANL02T (NTR2022)	Studiendauer zu kurz (12 Wochen)
LAF237ANL03T	Die Studienarme lassen keinen für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (alle fünf Varianten inklusive indirekter Vergleiche) zu, Studiendauer zu kurz (4 Wochen)
LAF237A23153T	Laufende Pharmakokinetik- / Pharmakodynamik-Studie
LAF237A2388T	Laufende Studie, placebokontrollierte Studie
LAF237ACH02T	Laufende Studie
LAF237AFR05T	Laufende Studie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LAF237ABR02T	Laufende Studie
LAF237ABR03T	Laufende Studie
LAF237A2408T	Laufende Studie

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers die lediglich zum Nachweis der Bioäquivalenz der Fixkombination herangezogen werden (nicht im Anwendungsgebiet)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien mit gesunden Freiwilligen^b				
LMF237A2101	Ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Vildagliptin/Metformin 50/1000 mg nüchtern, Vildagliptin/Metformin 50 /1000 mg nach fettreichem Frühstück
LMF237A2301	Ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Vildagliptin/Metformin 50/1000 mg (Fixkombination), Vildagliptin 50 mg + Metformin 1000 mg (freie Kombination)
LMF237A2304	Ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Vildagliptin/Metformin 50/1000 mg (Fixkombination A), Vildagliptin/Metformin 50/1000 mg (Fixkombination B), Vildagliptin 50 mg + Metformin 1000 mg (freie Kombination)
LMF237A2307	Ja	abgeschlossen	Einzel-dosis	Vildagliptin/Metformin 50/850 mg (Fixkombination), Vildagliptin 50 mg + Metformin 850 mg (freie Kombination)
Pharmakokinetikstudien mit gesunden Freiwilligen				
LMF237A2106	nein	abgeschlossen	3 Tage	Vildagliptin + Metformin freie Kombination Vildagliptin + /Metformin Fixkombination

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
LMF237A2107	ja	abgeschlossen	3 Tage	Vildagliptin + Metformin freie Kombination Vildagliptin + /Metformin Fixkombination
<p>a: Die angegebene Zeit entspricht der Behandlungsdauer unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen</p> <p>b: Diese Studien mit gesunden Freiwilligen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis der Bioäquivalenz der Fixkombination Vildagliptin/Metformin durchgeführt. Diese Studien begründen die Verwendung der Studiendaten der freien Kombination Vildagliptin + Metformin im vorliegenden Dossier und werden daher hier gelistet.</p> <p>k.A.: keine Angabe</p>				

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

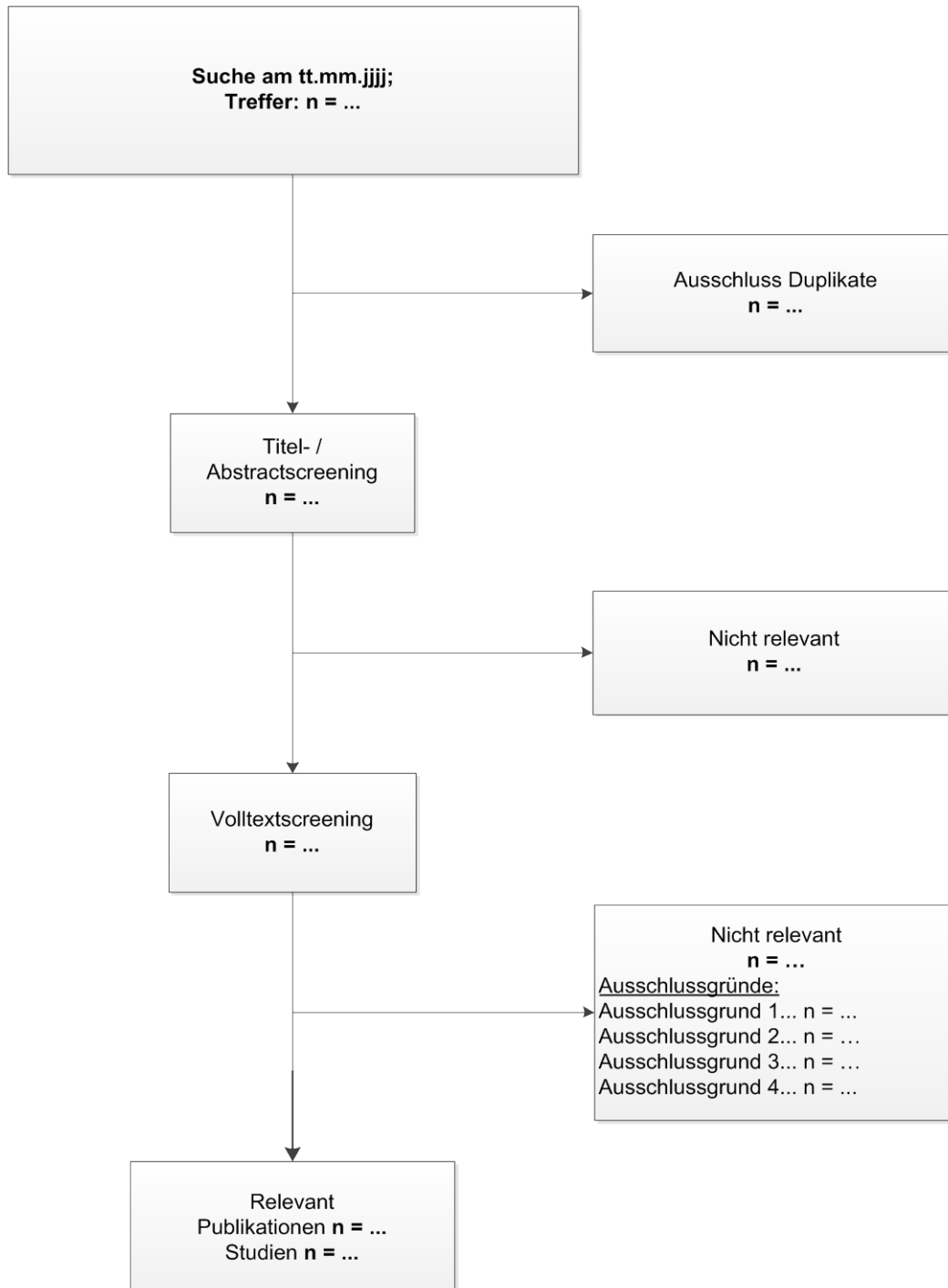


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

An dieser Stelle wird die Recherche zu Vildagliptin-Studien beschrieben. Dabei wurden sowohl Studien für direkte Vergleiche als auch Studien für indirekte Vergleich identifiziert. Die Recherchen zu Komparator-Studien für den indirekten Vergleich werden in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

Die Recherche wurde am 06. Februar 2013 durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A dargestellt. Die Auswahl erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Durchsuchte Datenbanken waren: EMBASE, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Die Cochrane Database auf Systematic Reviews wurde ab 2005 durchsucht, das entspricht aufgrund der regelmäßigen Aktualisierung der vorhandenen Reviews einer vollständigen Suche. Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich Januar 2013 vollständig durchsucht.

Die bibliografische Suche nach RCT mit Vildagliptin wurde für alle Indikationsbereiche gleichzeitig durchgeführt:

A1: Fixkombination Vildagliptin/Metformin

A2: Fixkombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin

A3: Fixkombination Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff

Die Recherchen wurden sowohl auf direkte Evidenz als auch auf Studien mit der Möglichkeit des Einschlusses in einen indirekten Vergleich gesichtet. Nur für den Indikationsbereich A1 sowie den Indikationsbereich A2 konnten direkt vergleichende Studien identifiziert werden. Die als relevant eingeschätzten Studien im Indikationsbereich A3 werden für die Durchführung der indirekten Vergleiche benötigt und sind daher erst in Abschnitt 4.3.2.1 weiter aufgeführt.

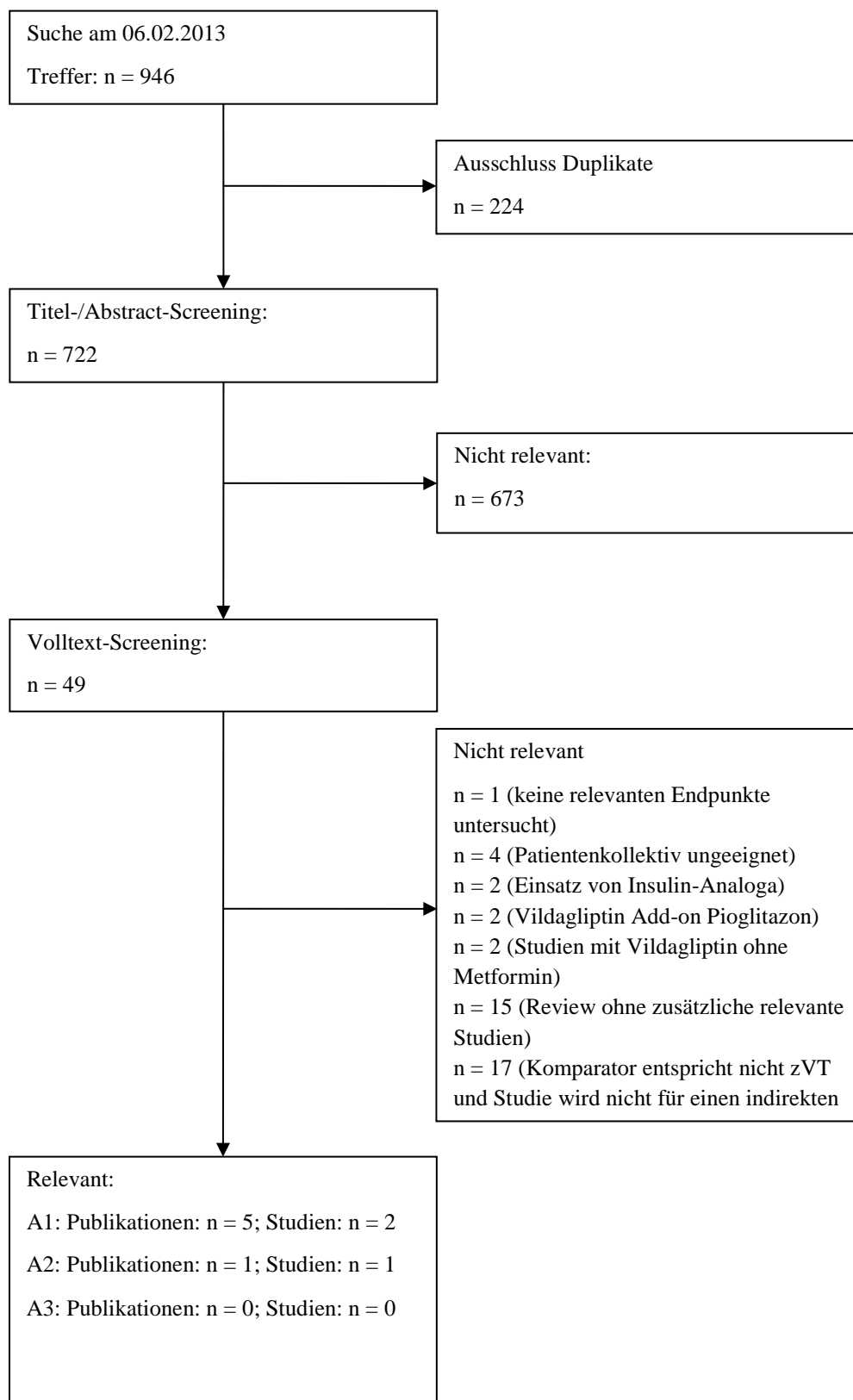


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Suche zu Vildagliptin

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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
A1: Vildagliptin/Metformin – RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie			
LAF237A2308	ClinicalTrials.gov ID: NCT00106340 (83) ICTRP ID: NCT00106340 (84)	Ja	Ja (85-88)
LAF237ADE06T	ClinicalTrials.gov ID: NCT01565096 (89) ICTRP ID: EUCTR2011- 004286-32-DE (90)	Ja	1693 /id ^d
LAF237AFR03	ClinicalTrials.gov ID: NCT01238978 (91) ICTRP ID: NCT01238978 (92) ICTRP ID: EUCTR2010- 020460-38-FR (93)	Ja	Nein
A2: Vildagliptin/Metformin + Insulin – RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie			
LAF237A23135	ClinicalTrials.gov ID: NCT01224366 (94) ICTRP ID: NCT01224366 (95)	Ja	Ja(96)
DM-UMCU-01 EUCTR2009- 010967-18-NL	ICTRP ID: EUCTR2009- 010967-18-NL (97)	Nein	Nein
A3: Vildagliptin/ Metformin + Sulfonylharnstoff – RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie			
keine relevanten Studien identifiziert			
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.</p> <p>c: laufende Studie</p> <p>d: Nach Recherche erschienen</p>			

Es wurde nach direkt vergleichenden Studien für die Indikationsbereiche A1 bis A3 gesucht. Dabei wurden Studien für die Indikationsbereichen A1 und A2 identifiziert. Zur Studie EUCTR2009-010967-18-NL im Indikationsbereich A2 sind weder weitere Informationen noch Ergebnisse verfügbar. Die Studie kann daher nicht in die Bewertung eingeschlossen werden.

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
A1: Vildagliptin/Metformin – RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie						
LAF237 A2308	Ja	Ja	Nein	Ja (79)	Ja ClinicalTrial ID: [NCT00106340] (83) ICTRP ID: [NCT00106340] (84)	Ja [Matthews et al., 2010; Ferrannini et al., 2009; Ahren et al., 2010; Gilet et al., 2012] (85-88)
LAF237 ADE06 T	Nein	Ja	Nein	Ja (81)	Ja ClinicalTrials ID: [NCT01565096] (89) ICTRP ID: [EUCTR2011-004286-32-DE] (90)	Ja (98) ^e
LAF237 AFR03	Nein	Ja	Nein	Ja (99)	Ja ClinicalTrials ID: [NCT01238978] (91) ICTRP ID: [NCT01238978] (92) ICTRP ID [EUCTR2010-020460-38-FR](93)	Nein
Jeon 2011	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (82)
A2: Vildagliptin/Metformin + Insulin – RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie						
LAF237 A23135	Ja	Ja	Nein	Ja (80)	Ja [NCT01224366] (94;95)	ja [Kothny et al., 2013] (96)
A3: Vildagliptin /Metformin + Sulfonylharnstoff – RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie						
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>d: die in der bibliografischen Recherche sowie der Registersuche identifizierte Studie LAF237A2310 liefert keinen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie wird in einen indirekten Vergleich aufgenommen und ist daher erst in Abschnitt 4.3.2.1 weiter beschrieben</p> <p>e: die Publikation konnte nicht über die bibliografische Suche identifiziert werden, da sie erst nach der Durchführung der Recherche in die MEDLINE-Datenbank aufgenommen wurde</p>						

Neben den Daten aus Studienberichten und Publikationen werden im Folgenden ergänzend Daten aus Zusatzauswertungen und Meta-Analysen dargestellt, die speziell für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden (100).

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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LAF237A2308	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten (18-73 Jahre) mit Typ 2-Diabetes bei unzureichender Monotherapie mit Metformin	Add-on zu Metformin: Vildagliptin 50 mg bid (n = 1562) Glimepirid 2 mg (bis zu 6 mg täglich) (n = 1556)	2 Jahre (Interimsanalyse nach 52 Wochen)	Europa (Deutschland, Belgien, Frankreich, Dänemark, Estland, Finnland, Italien, Griechenland, Lettland, Spanien, Niederlande, UK, Litauen), Argentinien, Canada, Kolumbien, Ägypten, Guatemala, Hong- Kong, Türkei, Israel, Peru, USA, Südafrika, Ukraine 03/2005 – 05/2008	primär: Veränderung HbA1c mittels HPLC sekundär: gesundheitsbez. Lebensqualität (SF-36, WPAI, DTSQ, DSC) Nüchternblutzucker, Körpergewicht, Zeit bis zum Therapieversagen (definiert als HbA1c > 8,0 %), unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien
LAF237AFR03	RCT, unverblindet, parallel	erwachsene ältere Patienten (65-80 Jahre) mit Typ 2- Diabetes bei unzureichender Monotherapie mit Metformin	Add-on zu Metformin: Vildagliptin 50 mg bid (n = 24) Orale Antidiabetika (n = 22), davon Glimepirid (n = 6)	24 Wochen, die Studie wurde wegen Rekrutierungs- schwierigkeiten vorzeitig abgebrochen	Frankreich 10/2010 – 12/2011	Primär: Anteil Patienten ohne Hypoglykämien Sekundär: Anteil Patienten, die das Therapieziel erreicht haben (HbA1c ≤ 6,5 % bzw. ≤ 7 %); mittlere Veränderung des HbA1c, symptomatische und schwere Hypoglykämien, Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse
LAF237ADE06T	RCT, unverblindet, parallel	erwachsene Patienten (30-80 Jahre) mit Typ 2-Diabetes bei	Vildagliptin 50 mg/ Metformin 1000 mg Fixkombination bid	24 Wochen	Deutschland 11/2011 – 08/2012	primär: Postprandialer Proinsulin-Spiegel sekundär: HbA1c,

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		unzureichender Monotherapie mit Metformin	(n = 22) Metformin 1000 mg bid + Glimpirid 1 mg bis zu 6 mg bid (n = 23)			Nüchternblutzucker, Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse, kardiovaskuläres Risiko, Hypoglykämien
Jeon 2011	RCT, unverblindet, parallel	Patienten (bis 80 Jahre) mit Typ 2- Diabetes, unvorbehandelt oder nach vorangegangener Monotherapie mit z.B. Glimpirid oder Metformin	Add-on Metformin 500 mg bid: Vildagliptin 5mg bid (n = 51) Glimpirid 2 mg bid (n = 51)	32 Wochen	Korea 2009 (keine genauen Angaben zum Zeitraum der Durchführung)	Primär: Reduktion des HbA1c Sekundär: Nüchternblutzucker, HbA1c Responderrate, Körpergewicht, Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
LAF237A23135	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten (18-80 Jahre) mit Typ 2-Diabetes bei unzureichender Therapie mit basalen langwirksamen, Intermediär-Insulin alleine oder einer vorgemischten Kombination mit schnell wirksamem oder kurz wirksamem Insulin mit oder ohne Metformin	Add-on zur bisherigen Behandlung (Insulin ± Metformin) : Vildagliptin 50 mg bid (n = 228) Placebo (n = 221)	24 Wochen	Europa (Deutschland, Belgien, Tschechien, Ungarn, Rumänien, Slowakei, Groß- britannien), Australien, Guatemala, Hong- Kong, Indien 09/2010 – 10/2011	primär: Veränderung HbA1c mittels HPLC sekundär: Nüchternblutzucker, Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, Responderraten

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
LAF 237A2308	Vildagliptin 50 mg bid + Metformin in vorheriger Dosierung	Glimepirid 2 mg (bis zu 6 mg täglich) + Metformin in vorheriger Dosierung	nach vorangegangener unzureichender Monotherapie mit Metformin
LAF237AFR03	Vildagliptin 50 mg bid + Metformin in vorheriger Dosierung	Relevante Subgruppe: Glimepirid + Metformin in vorheriger Dosierung	nach vorangegangener unzureichender Monotherapie mit Metformin
LAF237ADE06T	Vildagliptin 50 mg bid + Metformin 1000 mg bid oder maximal tolerierte Dosis	Glimepirid 1 mg (bis zu 6 mg täglich) + Metformin 1000 mg bid oder maximal tolerierte Dosis	nach vorangegangener unzureichender Monotherapie mit Metformin
Jeon 2011	Vildagliptin 50 mg bid + Metformin 500 mg bid	Glimepirid 2 mg bid + Metformin 500 mg bid	entweder unvorbehandelt oder nach vorangegangener unzureichender Monotherapie mit z. B. Metformin oder Glimepirid
LAF237A23135	Vildagliptin 50 mg bid + Insulin ± Metformin in vorheriger Dosierung	Placebo + Insulin ± Metformin in vorheriger Dosierung	bei vorangegangener unzureichender Therapie mit basalen langwirksamen, Intermediär-Insulin alleine oder einer vorgemischten Kombination mit schnell wirksamem oder kurz wirksamem Insulin mit oder ohne Metformin

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

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre) M ± SD	Geschlecht (w / m) %	HbA1c (%) M ± SD	BMI (kg/m ²) M ± SD	Dauer Diabetes mellitus (Jahre) M ± SD
LAF237A2308 Vildagliptin + Metformin	1562	57,5 ± 9,07	46,9/53,1	7,3 ± 0,65	31,9 ± 5,33	5,7 ± 5,20

Studie Gruppe	N^a	Alter (Jahre) M ± SD	Geschlecht (w/m) %	HbA1c (%) M ± SD	BMI (kg/m²) M ± SD	Dauer Diabetes mellitus (Jahre) M ± SD
Glimepirid + Metformin täglich)	1556	57,5 ± 9,19	46,1/53,9	7,3 ± 0,66	31,7 ± 5,26	5,7 ± 5,04
LAF237AFR03						
Vildagliptin + Metformin	24	69,7 ± 4,77	62,5/37,5	7,1 ± 0,09	30,1 ± 4,90	8,3 ± 5,92
Glimepirid + Metformin	6	73,8 ± 5,85	50,0/50,0	7,3 ± 0,21	27,6 ± 6,87	6,5 ± 5,32
LAF237ADE06T						
Vildagliptin + Metformin	22	57 ± 9	31,8/68,2	7,4 ± 0,74	34,8 ^b	8,4 ± 8,99
Glimepirid + Metformin	23	60 ± 7	43,5/56,5	7,3 ± 0,59	32,5 ^b	5,9 ± 4,37
Jeon 2011						
Vildagliptin + Metformin	51	53,5 ± 10,41	31,4/68,6	8,0 ± 1,20	22,7 ± 7,75	5,9 ± 1,64
Glimepirid + Metformin	51	55,4 ± 10,98	39,2/60,8	8,1 ± 0,86	23,1 ± 4,24	5,9 ± 1,74
LAF237A23135						
Vildagliptin mit Metformin + Insulin	139	60,1 ± 8,44	54,7/45,3	8,8 ± 0,95	29,4 ± 4,41	13,4 ± 6,71
Placebo mit Metformin + Insulin	137	59,6 ± 9,68	47,4/52,6	8,8 ± 0,95	29,7 ± 4,64	14,3 ± 7,85
Vildagliptin ohne Metformin + Insulin	89	57,9 ± 11,64	48,3/51,7	8,8 ± 1,08	28,2 ± 4,26	12,0 ± 7,13
Placebo ohne Metformin + Insulin	84	58,4 ± 10,72	48,8/51,2	8,9 ± 0,98	27,7 ± 4,20	11,4 ± 7,73
a: Sicherheitspopulation, wenn verfügbar, sonst ITT/FAS-Population						
b: Näherung für Mittelwert unter Verwendung der Mittelwerte für Körpergröße und Körpergewicht						

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

Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin A1:

Ausweislich der Fachinformation von Amaryl gilt für die Kombinationstherapie Metformin/Glimepirid: „Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird.“ (101). Zulassungskonform ist mithin eine „niedrige Dosis“. Der Begriff „niedrige Dosis“ ist dabei in Abgrenzung zum Begriff der „Anfangsdosis“ der Monotherapie (1 mg) und dem Begriff der „Maximaldosis“ (6 mg) zu verstehen. Eine Startdosierung von 2 mg

Glimepirid ist in dieser Spannbreite zwischen 1 und 6 mg eine „niedrige Dosis“, so dass das Studiendesign der vorliegenden internationalen Studie LAF237A2308 zulassungskonform gestaltet war. Bestätigt wird dies durch den Umstand, dass das BfArM bei der Genehmigung der Studie dieses Studiendesign als dem medizinischen Standard entsprechend akzeptiert hat (102). Weiterhin zeigt eine Verordnungsanalyse des Unternehmens IMS Health, dass in Deutschland im Praxisalltag bei ca. 50 % der Patienten Dosierungen bis 1 mg (damit z.T. auch weniger als 1 mg) zum Einsatz kommen, bei 50 % werden 2 mg und mehr (also auch noch höhere Dosierungen) initial eingesetzt (103). Die Studienpopulation der Studie LAF237A2308 bestand aus insgesamt 3.118 Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2. Die Patienten waren bei Studienbeginn im Mittel 58 Jahre alt, litten seit knapp 6 Jahren an Diabetes (HbA1c ca. 7,3 %) und waren im Durchschnitt übergewichtig (BMI 32 kg/m²). Die Geschlechterverteilung war ähnlich. Die beiden Behandlungsgruppen (Vildagliptin 50 mg bid bzw. Glimepirid 2 mg) unterschieden sich nicht hinsichtlich demografischer und anderer Charakteristika zu Studienbeginn (siehe Tabelle 4-11).

Die Studienpopulation der Studie LAF237AFR03 bestand aus insgesamt 30 Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 in den relevanten Behandlungsgruppen Vildagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin. Die Patienten waren bei Studienbeginn im Mittel 70 bzw. 74 Jahre alt. Die Erkrankungsdauer betrug 8,3 bzw. 6,5 Jahre (HbA1c 7,1 % bzw. 7,3 %). Die Unterschiede in demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn können auf die geringe Fallzahl insbesondere für Glimepirid + Metformin zurückzuführen sein (siehe Tabelle 4-11).

Die Studienpopulation der Studie LAF237ADE06T bestand aus insgesamt 45 Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2. Die Patienten waren bei Studienbeginn im Mittel ungefähr 60 Jahre alt. Die Erkrankungsdauer betrug 8 bzw. 6 Jahren (HbA1c ca. 7,3 %). Die Geschlechterverteilung war ähnlich. Abgesehen von der Erkrankungsdauer unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen (Vildagliptin 50 mg bid bzw. Glimepirid 1 mg bis 6 mg) nicht hinsichtlich demografischer und anderer Charakteristika zu Studienbeginn (siehe Tabelle 4-11).

Die Studienpopulation der Studie Jeon 2011 bestand aus insgesamt 102 Patienten (ITT-Population, für die Sicherheitspopulation waren der Publikation keine Daten zu entnehmen). Die Patienten waren bei Studienbeginn im Mittel ungefähr 54-55 Jahre alt, seit knapp 6 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt (HbA1c ca. 8 %) und nicht übergewichtig. Die Geschlechterverteilung war ähnlich. Die beiden Behandlungsgruppen (Vildagliptin 50 mg bid bzw. Glimepirid 2 mg) unterschieden sich nicht hinsichtlich demografischer und anderer Charakteristika zu Studienbeginn (siehe Tabelle 4-11).

Der Vergleich der Studien miteinander zeigt ähnliche Charakteristika der einzelnen Populationen. Lediglich beim HbA1c-Ausgangswert liegen die Patienten in der Studie Jeon 2011 etwas höher und sie sind im Gegensatz zu den Patienten der anderen Studien nicht übergewichtig. Patienten der Studie Jeon 2011 sind nicht ausschließlich mit Metformin therapiert, andere Vorbehandlungen waren erlaubt. Die Glimepirid-Dosis durfte in allen Studien außer Jeon 2011 frei titriert werden. Darin unterscheidet sich diese Studie von den

anderen relevanten Studien in diesem Indikationsbereich. Bei der Betrachtung der Erkrankungsdauer fällt die Gruppe der Patienten unter Vildagliptin in den Studien LAF237ADE06T und LAF237AFR03 mit einer wesentlich höheren Anzahl an Erkrankungsjahren auf.

Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin mit Insulin A2:

Die Studienpopulation der Studie LAF237A23135 bestand ebenfalls aus Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2. Insgesamt waren in die Studie 449 Patienten eingeschlossen, davon gehörten 276 Patienten zur Subpopulation, die Metformin erhalten hat. Nur diese Subpopulation ist für den direkten Vergleich im Anwendungsgebiet A4 (Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin und einem Insulin plus Metformin) relevant. Die beiden Behandlungsgruppen (Vildagliptin 50 mg bid + Insulin + Metformin bzw. Placebo+ Insulin + Metformin) unterschieden sich nicht hinsichtlich demografischer und anderer Charakteristika zu Studienbeginn (siehe Tabelle 4-11). Das mittlere Alter in dieser Subpopulation lag bei 59,8 Jahren, die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 13,9 Jahren, der mittlere HbA1c bei 8,8% und die Patienten waren im Durchschnitt übergewichtig. Die Geschlechterverteilung war ähnlich.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
LAF237A2308	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
LAF237AFR03	ja	ja	nein	nein	nein	ja	hoch
LAF237ADE06T	ja	ja	nein	nein	nein	nein	hoch
Jeon 2011	unklar	unklar	nein	nein	nein	nein	hoch
LAF237A23135	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die eingeschlossenen Studien LAF237A2308 und LAF237A23135 insgesamt als „niedrig“ bewertet, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt war, Patienten und Behandler verblindet waren (doppelblinded Studiendesign), und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die eingeschlossenen Studien LAF237ADE06T und Jeon 2011 insgesamt als „hoch“ bewertet, da in diesen Studien keine Verblindung der Studienbehandlung durchgeführt wurde. In Jeon 2011 fehlen außerdem Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Für die eingeschlossene Studie LAF237AFR03 ergibt sich ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial, da ebenfalls keine Verblindung der Studienbehandlung durchgeführt wurde (79-81;99).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Kombination Vildagliptin/Metformin (A1)

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	HbA1c	Körpergewicht	Hypoglykämien	Gesundheitsbez. Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Unerwünschte Ereignisse
LAF237A2308	ja	ja	ja	ja	ja	ja
LAF237AFR03	ja	ja	ja	nein	nein	ja
LAF237ADE06T	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Jeon 2011	ja	ja	ja	nein	nein	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 HbA1c – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von HbA1c

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	Die Bestimmung des HbA1c erfolgte mittels Ionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Mittlere Änderung des HbA1c von Baseline zu Woche 104.
LAF237AFR03	Die Bestimmung des HbA1c erfolgte mittels Ionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) Mittlere Änderung des HbA1c von Baseline zur letzten Visite ^a .
LAF237ADE06T	Die Bestimmung des HbA1c erfolgte mittels Ionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Mittlere Änderung des HbA1c von Baseline zu Woche 24.
Jeon 2011	Keine Angabe zur Messmethode Mittlere Änderung des HbA1c von Baseline zu Woche 32.
a: gemäß Protokoll mittlere Änderung des HbA1c von Baseline zu Monat 6. Die Studie wurde aber vorzeitig abgebrochen.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
LAF237AFR03	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig
LAF237ADE06T	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig
Jeon 2011	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HbA1c in der Studie LAF237A2308 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HbA1c in den Studie LAF237AFR03, LAF237ADE06T und Jeon 2011 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Der HbA1c ist ein objektiv erhebbarer Labormesswert, der durch die offene Studiendurchführung nicht beeinflusst wird. Insgesamt ist somit die Möglichkeit einer Verzerrung zu vernachlässigen.

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 4-16: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 bis Woche 104	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT^a	n = 1.518	n = 1.476
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,31 (0,02)	7,31 (0,02)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,03 (0,02)	-0,13 (0,02)
Differenz (SE)	0,10 (0,03)	
[95 %-KI]	[0,04; 0,16]	
p ^c	<0,001	
LAF237A2308 Woche 52 bis Woche 104 ^f	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT^a	n = 1.171	n = 1.134
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	6,73 (0,02)	6,69 (0,02)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	0,44 (0,02)	0,45 (0,02)
Differenz (SE)	0,00 (0,03)	
[95 %-KI]	[-0,06; 0,05]	
p ^c	0,890	

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 bis Woche 24 ^c	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT^a	n = 1.517	n = 1.475
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,31 (0,02)	7,31 (0,02)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,48 (0,02)	-0,65 (0,02)
Differenz (SE)	0,17 (0,02)	
[95 %-KI]	[0,12; 0,22]	
p ^c	<0,001	
LAF237AFR03 zur letzten Visite	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT^d	n = 21	n = 6
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,11 (0,09)	7,26 (0,21)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,44 (0,12)	-0,75 (0,22)
Differenz (SE)	0,31 (0,26)	
[95 %-KI]	[-0,21; 0,82]	
p ^b	=0,24	
LAF237ADE06T bis Woche 24	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT	n = 22	n = 22
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SD)	7,41 (0,74)	7,28 (0,59)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,67 (0,1)	-0,68 (0,1)
Differenz	0,01	
[95 %-KI]	[-0,28; 0,30]	
p ^{b,e}	=0,95	
Jeon 2011 bis Woche 32	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT	n = 51	n = 51
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SD)	8,01 (1,20)	8,13 (0,86)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,94 (k.A.)	-1,00 (k.A.)
Differenz	-0,06	
[95 %-KI]	[-0,37; 0,25]	
p ^{b,e}	=0,71	
a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und HbA1c zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten)		
b: Statistisch signifikant ab < 0,05		
c: Verwendung der 24-Wochen-Daten in der folgenden Meta-Analyse		
d: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und HbA1c zur Baseline als Kovariate); Analyse erfolgte nachträglich, da im Studienbericht von einer Auswertung dieses Endpunktes abgesehen wurde		
e: Einstichproben-Gauß-Test		

Studie	Behandlungsgruppen
f: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen	

In der Studie LAF237A2308 durfte im Vergleichsarm Metformin + Glimpepid die Dosierung von Glimpepid anhand des Nüchternblutglukose-Spiegels titriert werden, womit die Vorgaben der Fachinformation von Glimpepid erfüllt werden (101). Eine Titration ist hingegen für Vildagliptin laut Fachinformation nicht vorgesehen (104;105). Die Metformin-Dosis sollte in beiden Armen konstant auf der zuvor angewendeten Dosierung beibehalten werden. Dies entspricht der Dosierungsvorgabe zur Kombinationstherapie von Metformin + Glimpepid (101). Das Behandlungsschema innerhalb der Studie LAF237A2308 entspricht damit den aktuell gültigen Zulassungen der zu vergleichenden Wirkstoffe. Die Titrationsphase umfasste initial zwei Titrationsschritte zu Woche 4 und 8. Bei einem Nüchternblutglukose-Spiegel > 100 mg/dl oder einer Verschlechterung der Hyperglykämie-Symptomatik wurde die Dosierung erhöht. Der angestrebte Spiegel liegt im Bereich des therapeutischen Zielkorridors, wie sie der Leitlinie der DDG (90 bis 120 mg/dl), der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (100 bis 125 mg/dl) sowie der Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes (90 bis 120 mg/dl) zu entnehmen sind (31;37;106). Bei internationalen Studien ist es von Vorteil, einen konkreten Wert im Studiendesign zu definieren, bei dem eine Auftitration in Erwägung gezogen werden soll, um eine Einheitlichkeit der Entscheidungen innerhalb der Studie sicherzustellen. Wählt man den unteren Grenzwert des Korridors (z.B. 90 mg/dl) als Titrationsschwelle, wird der Großteil der Patienten auftitriert, die bereits einen Wert innerhalb des Zielwert-Korridors aufweisen. Dies birgt das Risiko einer Übertherapie potentiell verbunden mit zusätzlichen unerwünschten Ereignissen. Wählt man den oberen Grenzwert (z.B. 125) als Titrationsschwelle, wird ein Großteil der Patienten nicht optimal therapiert, bei denen durchaus niedrigere Werte sicher erreichbar gewesen wären. Da diese niedrigeren Werte auch explizit in den Leitlinien vorgesehen sind, überwiegt insgesamt in diesen Bereichen der Nutzen das Risiko. Eine systematische Untertherapie der Patientenmehrheit basierend auf den Extrema des Korridors ist genauso wenig zu rechtfertigen wie eine systematische Übertherapie einer Patientenmehrheit. Bei Korridoren bietet es sich damit an, einen Wert im mittleren Bereich des Korridors zu wählen, da dies der geeignetste Ansatz ist, um den Anteil der Patienten zu minimieren, die über- bzw. untertherapiert werden.

Weitere Titrationsschritte inklusive eines Herabtitrierens der Glimpepid-Dosis aufgrund auftretender zahlreicher oder schwerer Hypoglykämien sowie einem Nüchternblutglukose-Spiegel von unter 50 mg/dl waren zu jeder weiteren Visite ebenfalls erlaubt. Die Titrationsschritte erfolgten nicht zwangsweise. Vielmehr sollten die entsprechenden Dosiserhöhungen nur umgesetzt werden, sofern sie nicht aufgrund der ärztlichen Einschätzung zum individuellen Hypoglykämierisiko des Patienten kontraindiziert waren. Durch die Möglichkeit, die Glimpepid-Dosis über den gesamten Studienverlauf zu erhöhen oder auch zu reduzieren, bestand eine umfassende Flexibilität für die patientenindividuelle Therapieentscheidung des Arztes analog zum Praxisalltag.

Tatsächlich wurde zu Woche 4 etwa bei der Hälfte aller Patienten im Glimepirid-Arm eine Auftitration der Glimepirid-Dosis vorgenommen, während die Dosis bei der anderen Hälfte stabil blieb. Die größten Veränderungen der Glimepirid-Dosierung erfolgten bis zur Woche 16. Anschließend und damit auch speziell im zweiten Studienjahr blieb die Glimepirid-Dosierung im Mittel mit 4,5 mg nahezu unverändert (siehe Anhang 4-H) (100). Das Titrationsschema führt in der Anfangsphase zu einer etwas stärkeren Absenkung des HbA1c-Wertes unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Vildagliptin + Metformin. Der minimale HbA1c-Wert unter Glimepirid wird etwa zu Woche 16 erreicht. Der Unterschied in der HbA1c-Senkung liegt im Maximum aber bei rund 0,2 % und liegt damit unter der von der EMA definierten Grenze für die klinische Relevanz (57). Der blutzuckersenkende Effekt kann zwischen den Behandlungsarmen als vergleichbar angesehen werden. Die HbA1c-Verläufe und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert gleichen sich zudem zwischen beiden Behandlungsgruppen im weiteren Verlauf der Studie an (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4) (100).

Die in der Studie LAF237A2308 vorliegenden Behandlungsschemata entsprechen den aktuellen Leitlinien, den Fachinformationen und der gängigen klinischen Praxis und ermöglichen damit einen validen Vergleich im Sinne der Zusatznutzenbewertung.

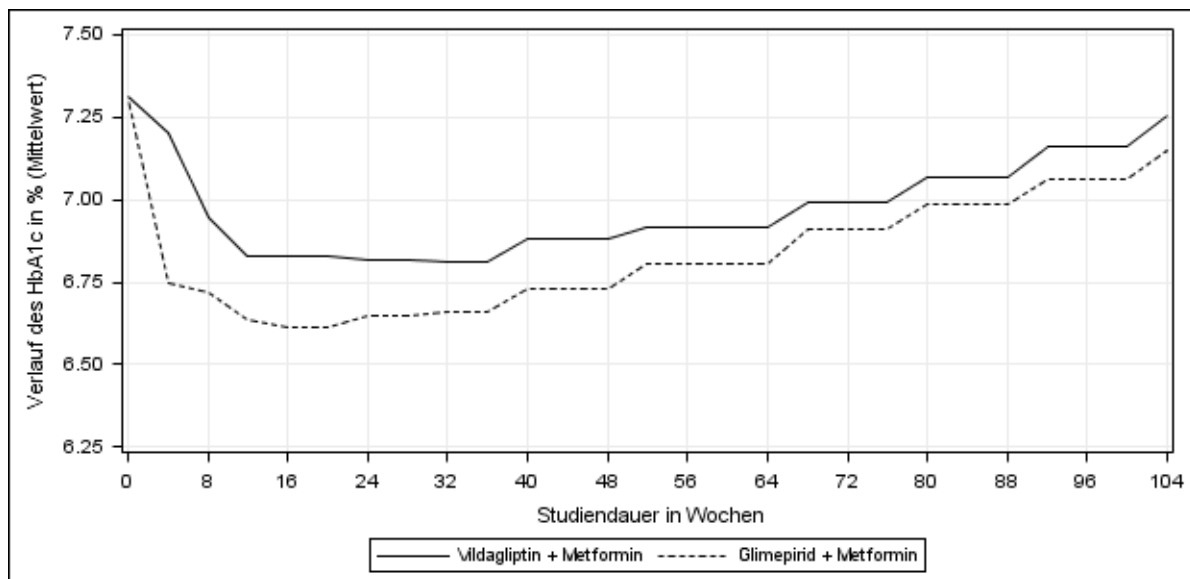


Abbildung 3: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF)

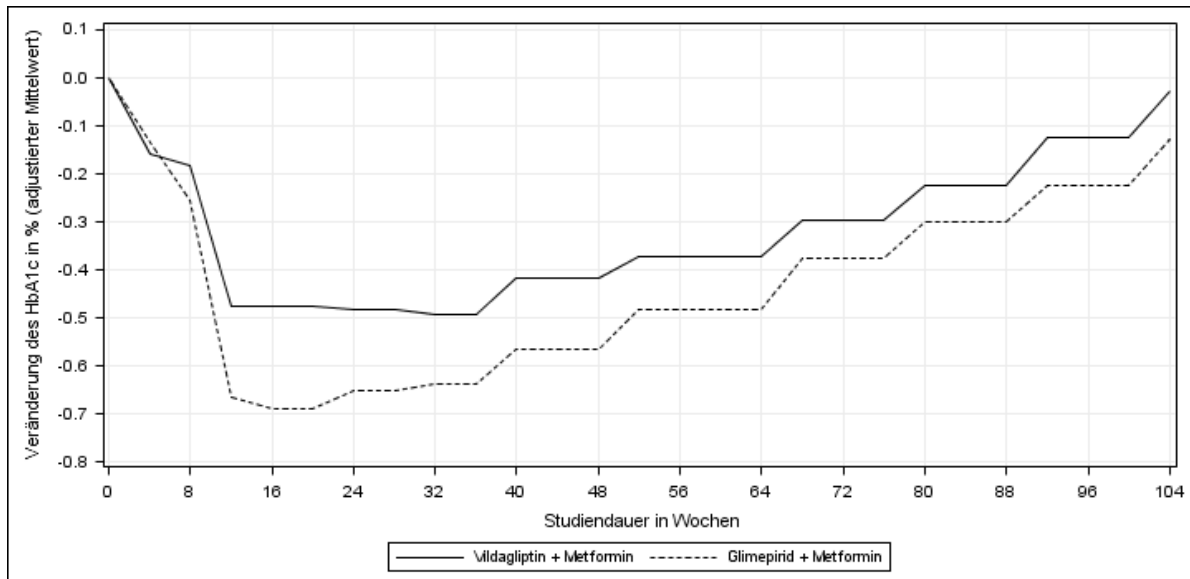


Abbildung 4: Veränderung des HbA1c-Wertes (adjustierter Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF)

Die Studie LAF237A2308 war gepowert um Nicht-Unterlegenheit von Vildagliptin + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin zu Woche 104 zu zeigen. Die PP-Population war als primäre Analysepopulation definiert. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze war bei 0,3 (97,5 %-KI) festgelegt. Hinsichtlich der Veränderung des HbA1c zeigt sich unter der Kombination von Vildagliptin + Metformin eine Senkung, die der unter Glimepirid + Metformin nicht unterlegen war: Differenz 0,08 % (97,5 %-KI: [0,00; 0,17]), obere Grenze des Konfidenzintervalls < 0,3. Die Nicht-Unterlegenheit von Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit bestätigt. Die Ergebnisse der ITT-Population sind konsistent (Differenz 0,10 % (97,5 %-KI: [0,03; 0,17]), auch hier bleibt die obere Grenze des Konfidenzintervalls < 0,3 (79).

Die Analyse der Daten der LAF237A2308 mittels ANCOVA-Modell (dieses Modell wurde für alle Analysen im Dossier einschließlich der Subgruppenanalysen angewandt) mit Behandlung als Faktor und Baseline-HbA1c-Wert als Kovariate zeigte eine signifikant stärkere HbA1c-Senkung unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zur Kombination mit Vildagliptin. Die Differenz liegt jedoch unter dem Wert, der in der CHMP-Guideline als klinisch relevant angegeben wird und hat damit keine Bedeutung bei der Beurteilung des Zusatznutzens an dieser Stelle.

Weiterhin wurde der kombinierte Endpunkt der Zielwerterreichung (HbA1c < 7 %) ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (< 3 %) bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von 7 % und höher (Vildagliptin + Metformin, n = 1.051; Glimepirid + Metformin, n = 1.011) betrachtet. Hier zeigt sich, dass ungefähr 50 % mehr Patienten unter Vildagliptin mit Metformin diesen Endpunkt erreichen (Vildagliptin + Metformin 29,8 %; Glimepirid + Metformin 19,4 %; Erfolgsrate: 1,54 mit 95 %-KI [1,31; 1,80]) (107;108).

Die Senkung des HbA1c war zu Beginn ausgeprägter als zum Ende der Studie. Dies entspricht der Progression der Erkrankung mit über die Zeit ansteigenden HbA1c-Werten. Dargestellt wird dieser Anstieg über den Koeffizienten des Therapieversagens. Dieser war in der Vildagliptin + Metformin Gruppe signifikant geringer als in der Glimpirid + Metformin Gruppe (0,43 (SE = 0,023) vs. 0,52 (SE = 0,026); $p = 0,008$) (79).

In den Studien LAF237AFR03, LAF237ADE06T und Jeon 2011 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der HbA1c-Senkung beobachtet werden. Die HbA1c-Senkung war in den Gruppen damit ähnlich.

Gegenüber Metformin + Placebo war die Kombination aus Vildagliptin + Metformin in der Senkung des HbA1c-Wertes signifikant überlegen (Differenz HbA1c -1,10; SE = 0,14; 95 %-KI [-1,37; -0,84]; $p < 0,001$) (109).

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.

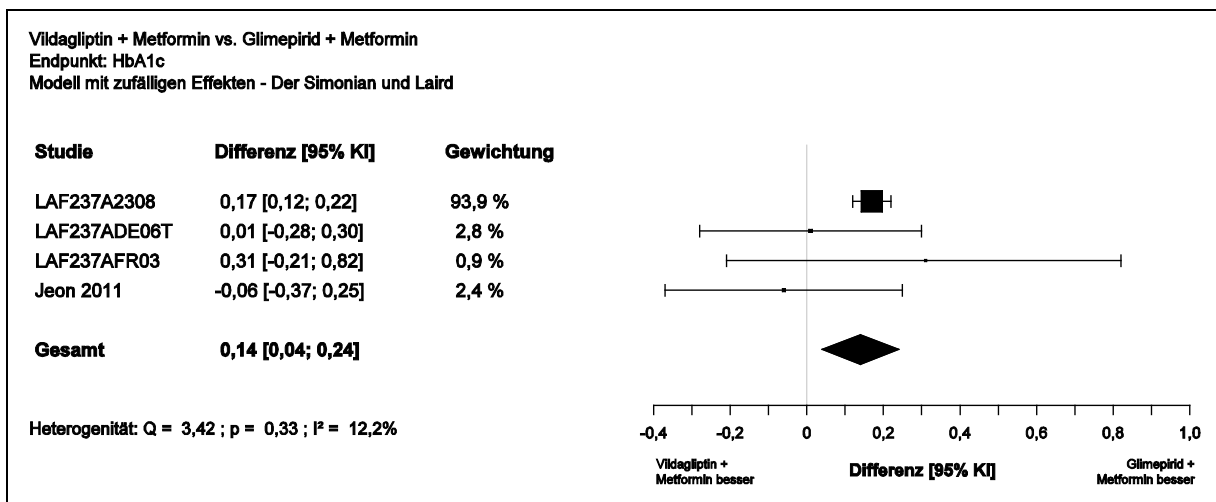


Abbildung 5: Meta-Analyse für Endpunkt HbA1c aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimpirid + Metformin

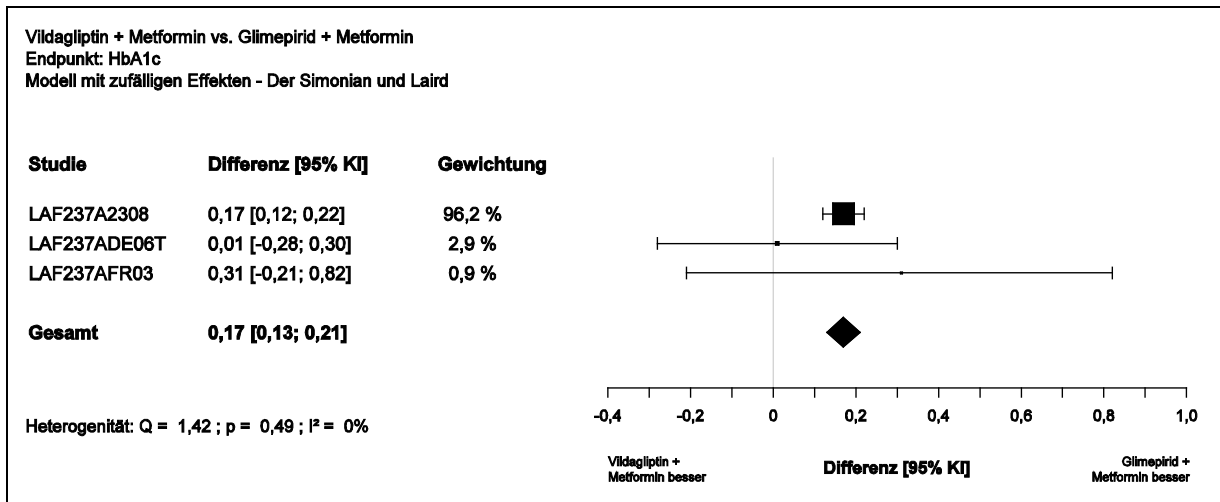


Abbildung 6: Meta-Analyse für Endpunkt HbA1c aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Tabelle 4-17: Ergebnisse der Meta-Analyse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vergleich	Differenz (SE)	95% KI	p-Wert	I ²	Q	p-Wert Q
Alle Studien:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	0,14 (0,05)	[0,04; 0,24]	0,01	12,2%	3,42	0,33
Nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	0,17 (0,02)	[0,13; 0,21]	<0,001	0%	1,42	0,49

In die Meta-Analyse wurden alle oben aufgeführten Studien eingeschlossen. Aus der Studie LAF237A2308 wurden Daten der 24-Wochen-Analyse verwendet, um der Studiendauer der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien zu entsprechen. Unter Annahme des oben angegebenen Nicht-Unterlegenheitskriterium ist näherungsweise davon auszugehen, dass beide Therapieregime in ihrer Wirksamkeit ähnlich sind (97,5 %-KI [0,03; 0,25]). Ergänzend dazu wurde die Meta-Analyse unter Ausschluß der Studie Jeon 2011 durchgeführt, da in dieser Studie auch Patienten ohne Vortherapie eingeschlossen wurden und die Population damit nicht ausschließlich auf die zulassungsrelevante Population beschränkt ist. Die Ergebnisse aus dieser Analyse sind in Richtung und Ausmaß ähnlich zur Meta-Analyse aus allen Studien.

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 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 4-18: Operationalisierung von Körpergewicht

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	Das Körpergewicht der Patienten wird in kg gemessen. Mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 104.
LAF237AFR03	Das Körpergewicht der Patienten wird in kg gemessen. Mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline zur letzten Visite. ^a
LAF237ADE06T	Das Körpergewicht der Patienten wird in kg gemessen. Mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 24.
Jeon 2011	Das Körpergewicht der Patienten wird in kg gemessen. Mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 32.
a: gemäß Protokoll mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Monat 6. Die Studie wurde aber vorzeitig abgebrochen.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
LAF237AFR03	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig
LAF237ADE06T	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig
Jeon 2011	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Körpergewicht in der Studie LAF237A2308 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Körpergewicht in den Studie LAF237AFR03, LAF237ADE06T und Jeon 2011 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Das Körpergewicht ist ein objektiv erhebbarer Messwert, der durch die offene Studiendurchführung nicht beeinflusst wird. Insgesamt ist somit die Möglichkeit einer Verzerrung zu vernachlässigen.

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 4-20: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 bis Woche 104	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT^a	n = 1.539	n = 1.520
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	89,42 (0,46)	88,76 (0,46)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE)	-0,26 (0,11)	1,19 (0,11)
Differenz (SE)		-1,45 (0,15)
[95 %-KI]		[-1,74; -1,16]
p ^b		<0,001
LAF237A2308 Woche 52 bis 104 ^f	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT^a	n = 1.217	n = 1.176
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	88,59 (0,51)	90,33 (0,52)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE)	-0,06 (0,10)	-0,13 (0,10)
Differenz (SE)		0,07 (0,13)
[95 %-KI]		[-0,19; 0,33]
p ^b		0,587

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 bis Woche 24 ^c	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT^a	n = 1.539	n = 1.520
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	89,42 (0,46)	88,76 (0,46)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE)	-0,41 (0,08)	1,06 (0,08)
Differenz (SE)		-1,47 (0,11)
[95 %-KI]		[-1,68; -1,26]
p ^b		<0,001
LAF237AFR03 zur letzten Visite	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT^d	n = 21	n = 5
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	79,66 (3,34)	75,2 (3,85)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE)	0,84 (0,53)	-2,21 (1,1)
Differenz (SE)		3,05 (1,29)
[95 %-KI]		[0,52; 5,58]
p ^b		=0,02
LAF237ADE06T bis Woche 24	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT	n = 22	n = 22
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SD)	99,29 (14,87)	93,74 (19,63)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE)	-1,74 (0,7)	0,64 (0,4)
Differenz (SE)		-2,37
[95 %-KI]		[-3,96; -0,78]
p ^{b,e}		<0,001
Jeon 2011 bis Woche 32	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
ITT	n = 51	n = 51
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SD)	69,7 (10,2)	66,2 (7,8)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE)	0,23 (0,1)	2,35 (0,17)
Differenz (SE)		-2,21
[95 %-KI]		[-2,60; -1,82]
p ^{b,e}		<0,001
<p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Gewicht zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten)</p> <p>b: Statistisch signifikant ab < 0,05</p> <p>c: Verwendung der 24-Wochen-Daten in der folgenden Meta-Analyse</p> <p>d: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Gewicht zur Baseline als Kovariate); Analyse erfolgte nachträglich, da im Studienbericht von einer Auswertung dieses Endpunktes abgesehen wurde</p> <p>e: Einstichproben-Gauß-Test</p>		

Studie	Behandlungsgruppen
f: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen	

In der Studie LAF237A2308 zeigt sich nach 104 Wochen Behandlung mit der Kombination aus Vildagliptin + Metformin eine mittlere Körpergewichtsreduktion der Patienten um 0,26 kg. Demgegenüber steht eine mittlere Gewichtszunahme von 1,19 kg bei den Patienten unter Glimperid + Metformin. Der Gruppenunterschied von -1,45 kg (95 %-KI: [-1,74; -1,16]) ist statistisch signifikant mit $p < 0,001$ und weist auf eine Überlegenheit der Kombination von Vildagliptin + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts hin. Der Anteil an Patienten, die während des Studienzeitraums 5 % und mehr an Körpergewicht zugenommen haben, war unter Behandlung mit Vildagliptin + Metformin mit 8,7 % (134 Patienten) signifikant geringer ($p < 0,0001$) als unter der Kombination Glimperid + Metformin mit 19,5 % (297 Patienten) (100).

Die Daten der Studien LAF237ADE06T und Jeon 2011 bestätigen einen günstigeren Effekt der Kombination mit Vildagliptin auf das Körpergewicht im Vergleich zu einer Kombination mit Glimperid. Die Daten der Studie LAF237AFR03 sind widersprüchlich und weisen eine sehr hohe Streuung der Werte auf.

Auch in der placebokontrollierten Studie LAF237A2303 war das Körpergewicht unter Kombination von Vildagliptin und Metformin konstant. Patienten, die nur Metformin erhielten, verloren etwas an Gewicht (Differenz zwischen den Gruppen 1,24 kg SE = 0,37; 95 %-KI [0,51; 1,97]; $p < 0,001$) (109).

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.

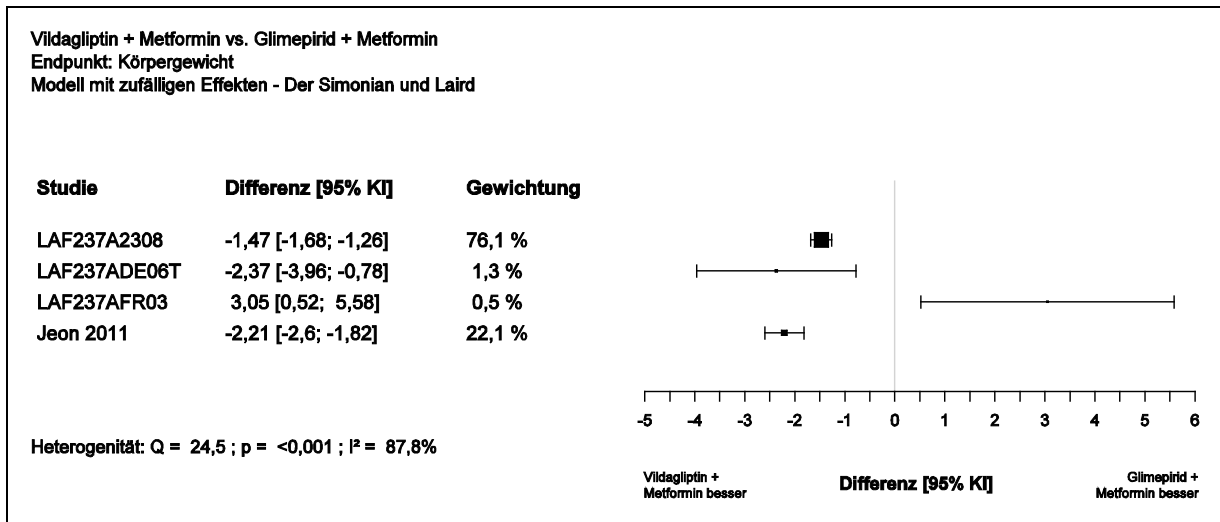


Abbildung 7: Meta-Analyse für Endpunkt Körpergewicht aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

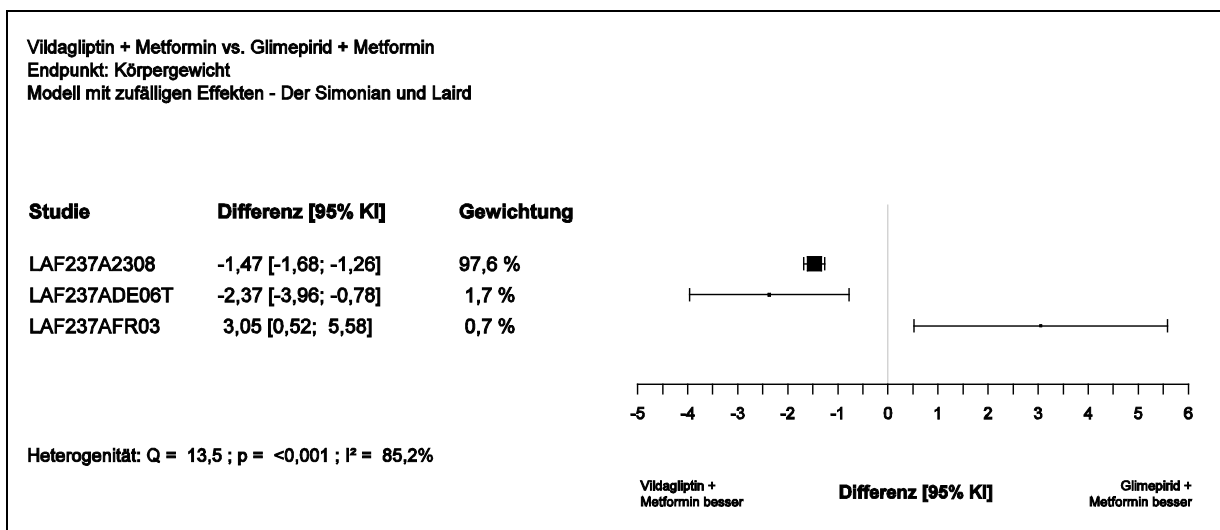


Abbildung 8: Meta-Analyse für Endpunkt Körpergewicht aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

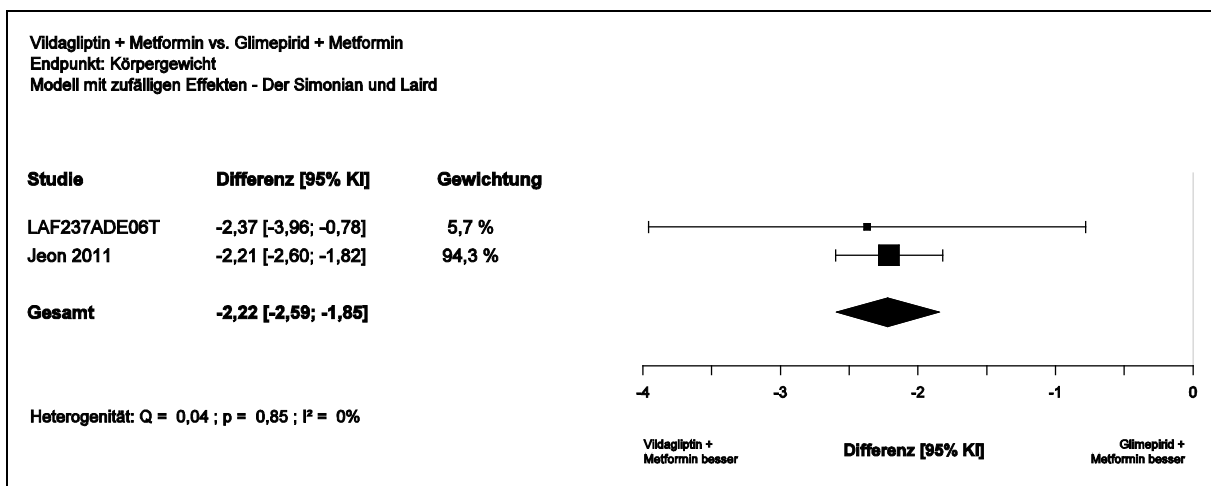


Abbildung 9: Meta-Analyse für Endpunkt Körpergewicht aus RCT (nur LAF237ADE06T und Jeon 2011); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vergleich	Differenz (SE)	95% KI	p-Wert	I ²	Q	p-Wert Q
Alle Studien:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	-1,48 (0,45)	[-2,36; -0,6]	<0,001	87,8%	24,5	<0,001
Nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	-0,61 (1,07)	[-2,71; 1,49]	0,57	85,2%	13,5	<0,001
Nur LAF237ADE06T und Jeon 2011						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	-2,22 (0,19)	[-2,59; -1,85]	<0,001	0%	0,04	0,85

Werden alle oben aufgeführten Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen, ergibt sich eine hohe Heterogenität. Dies gilt auch, wenn die Studie Jeon 2011, in die auch unvorbehandelte Patienten aufgenommen wurden, aus der Meta-Analyse ausgeschlossen wird. Lediglich die Kombination aus LAF237ADE06T und Jeon 2011 ergibt eine Meta-Analyse mit niedriger Heterogenität. Die Richtung und das Ausmaß des Effektes bleibt bei allen Kombinationsmöglichkeiten jedoch bestehen und zeigt einen signifikanten Vorteil der Kombination Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin hinsichtlich der Auswirkung der Therapie auf das Körpergewicht.

4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
LAF237A 2308	Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung. Absolute Anzahl an Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung nach Schweregrad (Grad 1, Grad 2, vermuteter Grad 2) ^a . Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden und signifikanten ^b Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung nach Intensität (leicht, mittelschwer, schwer).
LAF237A FR03	Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der Behandlung. Absolute an Hypoglykämien während der Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schweren Hypoglykämien während der Behandlung nach Intensität.
LAF237A DE06T	Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der Behandlung. Absolute Anzahl an Hypoglykämien während der Behandlung. Absolute Anzahl an Hypoglykämien während der Behandlung nach Intensität (leicht, mittelschwer, schwer).
Jeon 2011	Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der Behandlung.
	a: Hypoglykämien vom Grad 1 sind Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln falls nötig. Hypoglykämien vom Grad 2 sind Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt. Vermutete Grad 2 Hypoglykämien sind Hypoglykämien, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt, jedoch ohne Vorliegen eines Plasmaglukose-Wertes. Grad 2 und vermutete Grad 2 Hypoglykämien sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, b: signifikante Hypoglykämien sind Hypoglykämien, die die ICH-E3 Anforderungen an ein signifikantes unerwünschtes Ereignis erfüllen (Laborwerte außerhalb der Norm, hier Plasmaglukose-Werte; nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, hier Grad 1 Hypoglykämien, die zur Anpassung der Dosierung des Studienmedikamentes oder Abbruch der Studienbehandlung führten oder medikamentöse bzw. nicht-medikamentöse Behandlung erforderten)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
LAF237AFR03	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig
LAF237ADE06T	hoch	nein	ja	nein	nein	hoch
Jeon 2011	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien in der Studie LAF237A2308 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Da für die Studie LAF237ADE06T keine Verblindung des Endpunkterhebers gegeben war und zudem beim Patienten weder die Verpflichtung zum Führen eines Tagebuches noch zur Messung des Blutzuckerwertes bestand, wurde das Verzerrungspotenzial für diese Studie als „hoch“ eingeschätzt. Für die Studien LAF237AFR03 und Jeon 2011 wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingeschätzt, da zwar der Endpunkterheber nicht verblindet war, aber die Patienten angehalten waren, Notizen zu auftretenden hypoglykämischen Ereignissen zu machen (LAF237AFR03) bzw. die Einschätzung für das Vorliegen einer Hypoglykämie auf objektiven Kriterien erfolgte (Jeon 2011).

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 4-24: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 bis Woche 104	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert
ITT – n (%)	n = 1.539	n = 1.520		
Anzahl				
Hypoglykämischer Ereignisse ^a	59	813		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	35 (2,3)	274 (18,0)	0,13 [0,09; 0,18]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	31 (2,0)	257 (16,9)	0,12 [0,08; 0,17]	<0,001
Patienten mit schwerw. hypoglyk. Ereignissen	1 (0,1)	13 (0,9)	0,08 [0,01; 0,58]	0,0012
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	30 (1,9)	249 (16,4)	0,12 [0,08; 0,17]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis ^b nach Schweregrad				
Grad 1	34 (2,2)	266 (17,5)	0,13 [0,09; 0,18]	<0,001
Grad 2	1 (0,1)	8 (0,5)	0,12 [0,02; 0,99]	0,045
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	5 (0,3)		
nach Intensität ^c				
Leicht	30 (1,9)	211 (13,9)	0,14 [0,10; 0,20]	<0,001
Mittelschwer	8 (0,5)	98 (6,4)	0,08 [0,04; 0,17]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	14 (0,9)		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 ab Woche 52 ^f	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert
ITT – n (%)	n = 1.539	n = 1.520		
Anzahl				
Hypoglykämischer Ereignisse ^a	16	165		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	12 (0,8)	80 (5,3)	0,15 [0,08; 0,27]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	10 (0,6)	78 (5,1)	0,13 [0,07; 0,24]	<0,001
Patienten mit schwerw. hypoglyk. Ereignissen	1 (0,1)	1 (0,1)	0,99 [0,06; 15,78]	0,9930
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	9 (0,6)	77 (5,1)	0,12 [0,06; 0,23]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis ^b nach Schweregrad				
Grad 1	11 (0,7)	79 (5,2)	0,14 [0,07; 0,26]	<0,001
Grad 2	1 (0,1)	1 (0,1)	0,99 [0,06; 15,78]	0,9930
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
nach Intensität ^c				
Leicht	9 (0,6)	53 (3,5)	0,17 [0,08; 0,34]	<0,001
Mittelschwer	3 (0,2)	26 (1,7)	0,11 [0,03; 0,38]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	1 (0,1)		
LAF237A2308 bis Woche 24 ^e	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert
ITT – n (%)	n = 1.539	n = 1.520		
Anzahl				
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	13 (0,8)	173 (11,4)	0,07 [0,04; 0,12]	<0,001
LAF237AFR03 bis zur letzten Visite	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 24	n = 6		
Anzahl				
Hypoglykämischer Ereignisse	8	13		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	3 (12,5)	4 (66,7)	0,19 [0,06; 0,62]	0,01
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Intensität				
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237ADE06T bis Woche 24	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 22	n = 23		
Anzahl				
Hypoglykämischer Ereignisse	2	29		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	2 (9,1)	11 (47,8)	0,19 [0,05; 0,76]	0,02
Hypoglyk. Ereignisse nach Intensität				
Leicht	2	8		
Mittelschwer	0	21		
Schwer	0	0		
Jeon 2011 bis Woche 32	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 54	n = 52		
Anzahl				
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	1 (1,9)	10 (19,2)	0,10 [0,01; 0,73]	0,02
a: Hypoglykämische Ereignisse vor Einsatz einer Notfallmedikation b: Mehrfachnennungen pro Patient sind möglich c: Das Ereignis wurde anhand des schwerwiegendsten Symptoms bewertet d: Auf die Darstellung des RR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. e: Verwendung der 24-Wochen-Daten in der folgenden Meta-Analyse f: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen Sofern möglich wurden die Hypoglykämien auf Basis der ITT-Population neu errechnet, um die Betrachtung der HbA1c-Senkung und der Hypoglykämierate auf Basis der selben Population zu ermöglichen. Daraus ergeben sich Abweichungen zum Studienbericht				

In der Studie LAF237A2308 waren insgesamt 274 Patienten mit Glimepirid + Metformin und 35 Patienten mit Vildagliptin + Metformin von hypoglykämischen Ereignissen betroffen. Die Inzidenz von Hypoglykämien war deutlich höher unter der Behandlung mit Glimepirid + Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Vildagliptin + Metformin (18,0 % vs. 2,3 %). Daraus ergibt sich eine RR von 0,13 (95 %-KI: [0,09; 0,18]) und somit ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied mit $p < 0,001$. Unter der Behandlung mit Vildagliptin + Metformin hatten signifikant weniger Patienten schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämien als unter der Behandlung mit Metformin + Glimepirid (RR: 0,12; 95 %-KI: [0,08; 0,17]; $p < 0,001$). Die Anzahl schwerwiegender und signifikanter Hypoglykämien ist zwar während der Titrationsphase höher als im weiteren Verlauf der Studie. Aber auch über den weiteren Studienverlauf zeigt sich unter Vildagliptin + Metformin eine geringere Anzahl schwerwiegender und signifikanter Hypoglykämien als unter Glimepirid + Metformin (siehe Abbildung 10). Auch bei ausschließlicher Betrachtung des zweiten Therapiejahres (RR: 0,13;

95 %-KI: [0,07; 0,24]; $p < 0,001$), in dem die Glimепирид-Dosierung nahezu konstant blieb und die HbA1c-Senkung in beiden Armen ähnlich war, ist ein signifikant geringeres Hypoglykämierisiko unter Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimепирид + Metformin zu sehen. Gleiches gilt für die Betrachtung ausschließlich der Patienten mit einer konstanten Glimепирид-Dosis von 2 mg über den gesamten Studienverlauf. Auch hier ist das Risiko für schwerwiegende bzw. signifikante Hypoglykämien unter Vildagliptin + Metformin signifikant niedriger als unter Glimепирид + Metformin (RR: 0,17; 95 %-KI: [0,09; 0,32]; $p < 0,001$). Hypoglykämien treten unter Glimепирид + Metformin im Median ungefähr 60 Tage nach einem Titrationschritt auf und damit weitestgehend zeitlich unabhängig von der vorhergehenden Titration der Glimепирид-Dosis (Ergebnisse zum Endpunkt Hypoglykämien und weitere Endpunkte zur Subgruppe Glimепирид 2 mg sowie zum zeitlichen Abstand der Hypoglykämien von der Titration siehe Anhang 4-H). Der signifikante Unterschied im Hypoglykämierisiko ist somit nicht auf Titrationseffekte, sondern auf die Eigenschaften der Wirkstoffe zurückzuführen.

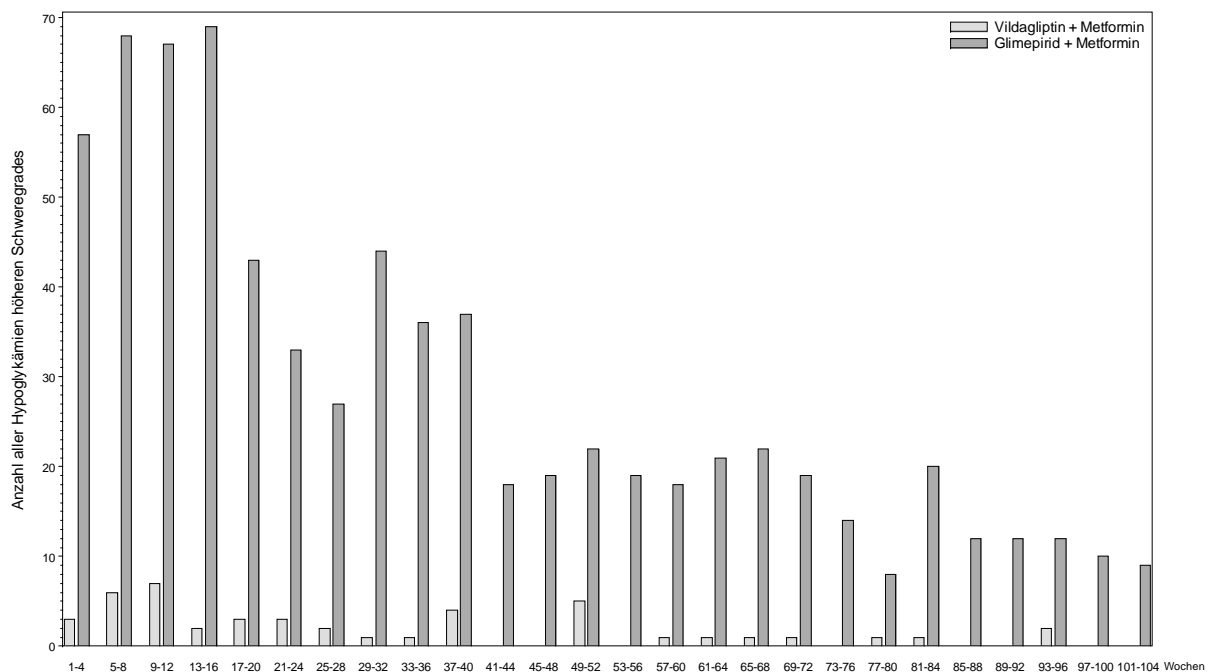


Abbildung 10: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308)

Auch für das Auftreten von Hypoglykämien zweiten Grades zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vildagliptin + Metformin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Diese seltenen Ereignisse traten in 0,1 % bzw. 0,5 % der Patienten auf, RR: 0,12 (95 %-KI: [0,02; 0,99]) und $p = 0,045$. Bei der Unterteilung der Hypoglykämien nach ihrer Intensität (leicht, mittelschwer, schwer) wurden unter Vildagliptin + Metformin

keine schweren Ereignisse beobachtet, während unter Glimepirid + Metformin 14 schwere Hypoglykämien auftraten. Hypoglykämien sind mit erhöhtem Risiko für weitere Komplikationen und einer eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (s. auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2.1). Eine deutliche Reduktion des Risikos hat somit äußerster Patientenrelevanz.

Die Studien LAF237AFR03, LAF237ADE06T und Jeon 2011 zeigen ebenfalls einen klaren und signifikanten Vorteil von Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien.

Auch in der placebokontrollierten Studie LAF237A2303 war das Hypoglykämierisiko unter der Kombination von Vildagliptin mit Metformin gegenüber Metformin alleine nicht erhöht. In beiden Gruppen traten jeweils nur bei einem Patienten Hypoglykämien auf. Keine der Hypoglykämien war dem Schweregrad 2 zuzuordnen (109). Es zeigt sich also, dass Vildagliptin keine Erhöhung des Hypoglykämierisikos bewirkt. Dies gilt auch für andere Vertreter der Klasse der DPP-4-Inhibitoren (1). Bestätigte Hypoglykämien sind unter Vildagliptin seltener als unter den Komparatoren (15,7 % vs. 21,7 % und 1,7 % vs. 5,8 %) (3).

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.

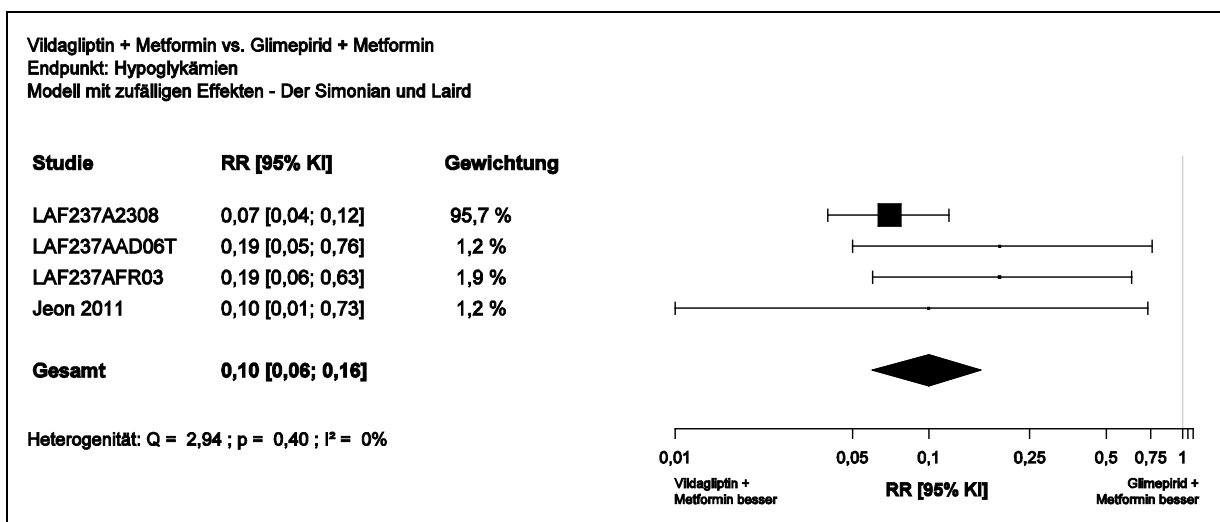


Abbildung 11: Meta-Analyse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.

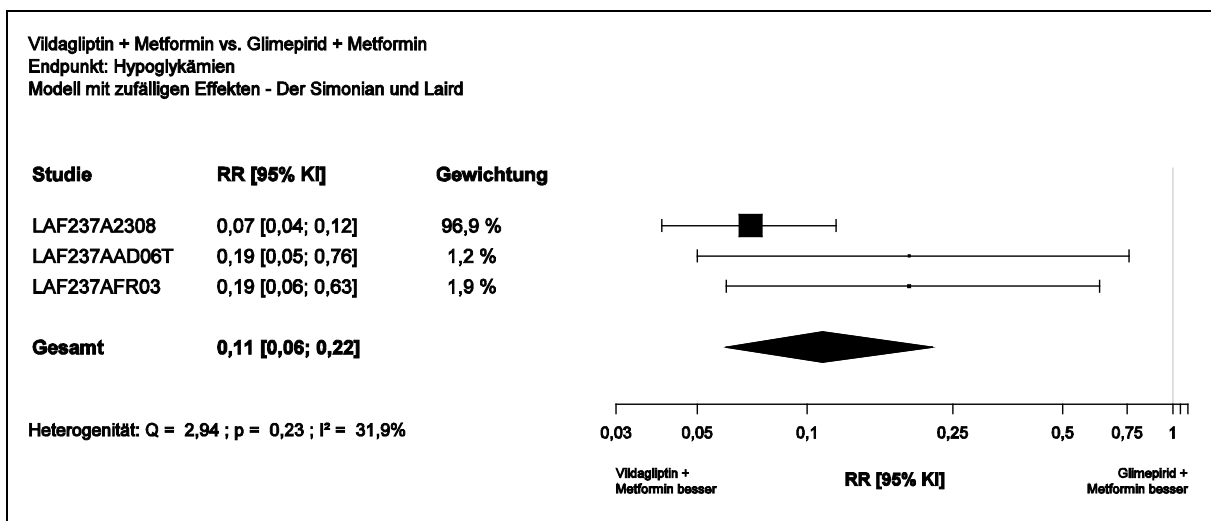


Abbildung 12: Meta-Analyse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Hypoglykämien aus RCT

Vergleich	Relatives Risiko	95% KI	p-Wert	I ²	Q	p-Wert Q
Alle Studien:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	0,10	[0,06; 0,16]	<0,001	0%	2,94	0,40
Nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	0,11	[0,06; 0,22]	<0,001	31,9%	2,94	0,23

In die Meta-Analyse wurden zunächst alle oben genannten Studien eingeschlossen. Eine weitere Meta-Analyse wurde unter Ausschluß der Studie Jeon 2011 durchgeführt, da in diese Studie auch nicht vorbehandelte Patienten aufgenommen wurden. In keiner der Meta-Analysen ist von einer vorliegenden Heterogenität auszugehen. Das Ergebnis belegt die Überlegenheit von Vildagliptin + Metformin hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien. Dieses Therapieregime führt also wie weiter oben dargestellt zu einer ähnlichen Senkung des HbA1c unter gleichzeitiger signifikanter Reduktion der Hypoglykämierate um 90 %.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	Mittlere Änderung im SF-36 ^a PCS (Validierung: Brazier et al., 1992) über 104 Wochen Mittlere Änderung im SF-36 ^a MCS (Validierung: Brazier et al., 1992) über 104 Wochen Mittlere Änderung im WPAI-GH ^b prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme (Validierung: Reilly et al., 1993) über 104 Wochen Mittlere Änderung der DSC-r (Grootenhuis et al., 1994) über 104 Wochen
<p>a: Der SF-36 ist ein vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen mit 36 individuellen Items zum allgemeinen Gesundheitszustand, Beeinträchtigung durch die Erkrankung und Benefit durch die Behandlung. Die Items können zu 8 Skalen bzw. 2 Summenwerten zusammengefasst werden. In der Studie LAF237A2308 wurde die Änderung in den beiden Summenwerte analysiert. Hierbei können Werte zwischen 0 (schlechteste Gesundheit) und 100 (beste Gesundheit) erreicht werden.</p> <p>b: Der WPAI-GH misst die Auswirkungen der Behandlung auf die arbeitsbezogenen und anderen regulären Aktivitäten der Patienten. In der Studie LAF237A2308 wurde die Änderung der Skala prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit (reicht von 0-100) analysiert. Höhere Werte spiegeln eine größere Beeinträchtigung bzw. geringere Produktivität wider.</p> <p>c: Der DSC-r misst die empfundene Krankheitslast der physischen und psychischen Symptome, die im Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2 und den damit verbundenen Komplikationen entstehen. Pro Dimension sowie in der Gesamtpunktzahl wird die Ausprägung der Beeinträchtigung auf einer Skala von 1 (gar keine) bis 5 (extrem) angegeben (Boye et al., 2006).</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308						
SF-36	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
WPAI-GH	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DSC-r	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie LAF237A2308 wird für alle 3 Fragebögen insgesamt jeweils als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip jeweils adäquat umgesetzt wurde und jeweils keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 bis Woche 104	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
SF-36		
ITT^a	n = 1.347	n = 1.301
PCS		
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	48,48 (0,25)	48,50 (0,26)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	20,45 (0,03)	20,43 (0,03)
Differenz (SE)		0,02 (0,04)
[95 %-KI]		[-0,06; 0,09]
p ^b		0,68
MCS		
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	49,00 (0,32)	49,40 (0,30)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	31,68 (0,04)	31,66 (0,04)
Differenz (SE)		0,03 (0,06)
[95 %-KI]		[-0,08; 0,14]
p ^b		0,63
WPAl-GH		
ITT^a	n = 496	n = 508
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	12,19 (0,94)	11,34 (0,83)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	2,41 (0,89)	1,92 (0,88)
Differenz (SE)		0,49 (1,26)
[95 %-KI]		[-1,98; 2,95]
p ^b		0,70
DSC-r (PB)		
ITT^a	n = 1.322	n = 1.289
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	18,22 (0,43)	17,84 (0,41)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	0,15 (0,34)	0,35 (0,34)
Differenz (SE)		-0,20 (0,48)
[95 %-KI]		[-1,14; 0,73]
p ^b		0,67

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 ab Woche 52 bis Woche 104 ^c	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
SF-36		
ITT^a	n = 1.024	n = 1.002
PCS		
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	28,15 (0,04)	28,13 (0,04)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	-0,07 (0,03)	-0,01 (0,03)
Differenz (SE)		-0,07 (0,04)
[95 %-KI]		[-0,14; 0,01]
p ^b		0,082
MCS		
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	17,67 (0,05)	17,73 (0,05)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	-0,05 (0,04)	-0,11 (0,04)
Differenz (SE)		0,05 (0,05)
[95 %-KI]		[-0,05; 0,16]
p ^b		0,321
WPAl-GH		
ITT^a	n = 326	n = 342
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	12,69 (1,16)	11,90 (1,06)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	1,57 (1,16)	0,32 (1,14)
Differenz (SE)		1,25 (1,45)
[95 %-KI]		[-1,60; 4,10]
p ^b		0,390
DSC-r (PB)		
ITT^a	n = 986	n = 956
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	5,17 (0,15)	5,10 (0,15)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	0,14 (0,11)	0,14 (0,11)
Differenz (SE)		0,00 (0,04)
[95 %-KI]		[-0,28; 0,28]
p ^b		0,995
a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Baseline-Skalen-Wert als Kovariate)		
b: Statistisch signifikant ab < 0,05		
c: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 analog der anderen Endpunkte konnte nicht durchgeführt werden, da zu Woche 16 keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden		

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Behandlung wurde in der LAF237A2308 mit dem SF-36, dem WPAI-GH und dem DCS-r erhoben.

Im SF-36 war die mittlere Änderung hinsichtlich des Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) in beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch (Gruppendifferenz PCS: 0,02 mit 95 %-KI: [-0,06; 0,09], $p = 0,68$; Gruppenunterschied MCS: 0,03 mit 95 %-KI: [-0,08; 0,14], $p = 0,63$). Auch im WPAI-GH zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Differenz: 0,49 mit 95 %-KI: [-1,98; 2,95], $p = 0,70$); ebensowenig im DCS-r (PB) (Differenz: -0,20 mit 95 %-KI: [-1,14; 0,73], $p = 0,67$).

Es wäre zu erwarten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit einer Verringerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verknüpft ist. Zwischen der Anzahl der objektiven Hypoglykämien, die als Endpunkt in der vorliegenden Studie erfasst wurden, und den SF-36 Punktwerten konnte keine signifikante Assoziation festgestellt werden. Die Anzahl der vom Patienten subjektiv wahrgenommenen Hypoglykämien (erfasst im DTSQ) ist aber statistisch signifikant assoziiert mit nahezu allen SF-36 Punktwerte (r^2 und p -Werte siehe (88)). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit mehr subjektiv wahrgenommenen Hypoglykämien eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Diese Divergenz ist möglicherweise darin begründet, dass der vom Patienten als unakzeptabel niedrig wahrgenommene Blutzuckerspiegel nicht mit den klinisch definierten Plasmaglukose-Werten für eine Hypoglykämie übereinstimmt. Ebenso können Abweichungen zwischen wahrgenommenen und bestätigten Hypoglykämien durch fehlende kontinuierliche Blutzuckerspiegel-Messung oder Messfehler durch den Patienten auftreten. Aus dieser Analyse wird deutlich, dass die Erfassung der patienten-berichteten Ereignisse besser geeignet ist, um die Belastung, die ein Patient durch Hypoglykämien erfährt, darzustellen (88).

Eine Assoziation von Hypoglykämien und Lebensqualität konnte auch in anderen Studien bereits dargelegt werden. Dabei erfahren Patienten mit mittelschweren und schweren Hypoglykämien eine stärkere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Patienten, bei denen nur leichte oder keine Hypoglykämien auftreten (110).

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.

Nicht zutreffend. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in in der Studie LAF237A2308 erhoben.

4.3.1.3.1.5 Therapiezufriedenheit – 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 Therapiezufriedenheit

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	Mittlere Änderung in der Statusversion des DTSQ (DTSQ-s) ^a (Bradley et al., 2007 (67), Validierung Bradley & Lewis, 1990(68)) über 104 Wochen.
a: Der DTSQ misst die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer aktuellen Diabetes-Therapie. Der Summenwert des DTQS-s bewegt sich zwischen -36 (niedrigstmögliche Therapiezufriedenheit) und +36 (höchstmögliche Therapiezufriedenheit); der Summenwert des DTQS-c bewegt sich zwischen -18 (niedrigstmögliche Therapiezufriedenheit) und + 18 (höchstmögliche Therapiezufriedenheit).	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308						
DTSQ-s	niedrig	ja	ja	nein	nein	Niedrig
DTSQ-c	niedrig	ja	ja	nein	nein	Niedrig
Berichtete wird der DTSQ-s; der DTSQ-c fließt als Kovariate ein						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapiezufriedenheit in der Studie LAF237A2308 wird für beide Punktwerte insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber jeweils verblindet war, das ITT-Prinzip jeweils adäquat umgesetzt wurde und jeweils keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-31: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 bis Woche 104	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
<u>DTSQ-s (TTS)</u>		
ITT^a	n = 1.321	n = 1.280
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	28,33 (0,19)	28,37 (0,19)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	1,54 (0,18)	1,25 (0,18)
Differenz (SE)	0,29 (0,26)	
[95 %-KI]	[-0,21; 0,79]	
p ^b	0,26	
LAF237A2308 ab Woche 52 bis Woche 104 ^c	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
<u>DTSQ-s (TTS)</u>		
ITT^a	n = 974	n = 953
Mittlerer Score zur Baseline (SE)	31,19 (0,18)	31,03 (0,18)
Mittlere Änderung des Scores (SE)	-0,33 (0,16)	-0,12 (0,17)
Differenz (SE)	-0,21 (0,22)	
[95 %-KI]	[-0,65; 0,22]	
p ^b	0,341	
a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Baseline-DTSQ-c-Wert als Kovariate)		
b: Statistisch signifikant ab < 0,05		
c: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 analog der anderen Endpunkte konnte nicht durchgeführt werden, da zu Woche 16 keine Daten zur Therapiezufriedenheit erhoben wurden		

Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich nicht im DTSQ an Woche 104 (Differenz: 0,29 mit 95 %-KI: [-0,21; 0,79], p = 0,26). Aufgrund der signifikant geringeren Hypoglykämierate unter Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin würde man eine höhere Therapiezufriedenheit der Patienten unter der Vildagliptin-Therapie erwarten. Die zeitliche Divergenz zwischen dem Auftreten einer Hypoglykämie und der Erfassung des DTSQ an der darauffolgenden Studienvsiste könnte eine mögliche Ursache für den fehlenden Gruppenunterschied sein.

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.

Nicht zutreffend. Der Endpunkt Therapiezufriedenheit (DTSQ) wurde nur in der Studie LAF237A2308 erhoben.

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 4-32: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	<p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung, die zum Absetzen der Studienmedikation führten.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit relevanten^a unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Todesfällen.</p>
LAF237AFR03	<p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung, die zum Absetzen der Studienmedikation führten.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Todesfällen.</p>
LAF237ADE06T	<p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung, die zum Absetzen der Studienmedikation führten.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Todesfällen.</p>
Jeon 2011	<p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung, die zum Absetzen der Studienmedikation führten.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Todesfällen.</p>
<p>a: Als relevante unerwünschte Ereignisse sind basierend auf der Fachinformation zu Vildagliptin (104) Asthenie, Arthralgie, Kopfschmerzen, Leberfunktionsstörungen, Müdigkeit, Schwindel, Tremor und Pankreatitis definiert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
LAF237AFR03	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig
LAF237ADE06T	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig
Jeon 2011	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie LAF237A2308 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Körpergewicht in den Studie LAF237AFR03, LAF237ADE06T und Jeon 2011 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da zwar keine Verblindung des Endpunkterhebers gegeben war, aber der Einfluss der offenen Studiendurchführung aufgrund der klaren Definitionen zu diesem Endpunkt ausgeschlossen werden kann.

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 4-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 bis Woche 104	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	RR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 1.553	n = 1.546		
Anzahl Patienten mit				
UE ^a	1.291 (83,1)	1.335 (86,4)	0,96 [0,93; 0,99]	0,01
schwerwiegenden UE	236 (15,2)	253 (16,4)	0,93 [0,79; 1,09]	0,38
Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE	130 (8,4)	166 (10,7)	0,78 [0,63; 0,97]	0,03
Todesfälle	7 (0,5)	6 (0,4)	1,16 [0,39; 3,44]	0,79
Anzahl Patienten mit relevanten UE				
Asthenie	77 (5,0)	181 (11,7)	0,42 [0,32; 0,54]	<0,001
Arthralgie	121 (7,8)	97 (6,3)	1,24 [0,96; 1,60]	0,10
Kopfschmerzen	149 (9,6)	142 (9,2)	1,04 [0,84; 1,29]	0,73
Leberfunktionsstörungen	40 (2,6)	45 (2,9)	0,90 [0,59; 1,237]	0,55
Müdigkeit	84 (5,4)	123 (8,0)	0,68 [0,52; 0,89]	<0,001
Schwindel	128 (8,2)	247 (16,0)	0,52 [0,43; 0,64]	<0,001
Tremor	75 (4,8)	336 (21,7)	0,22 [0,17; 0,28]	<0,001
Pankreatitis	6 (0,4)	6 (0,4)	1,00 [0,32; 3,09]	1,00
LAF237A2308 Ab Woche 52 bis Woche 104 ^d	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	RR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 1.553	n = 1.546		
Anzahl Patienten mit				
UE ^a	823 (53,0)	825 (53,4)	0,99 [0,93; 1,06]	0,8368
schwerwiegenden UE	102 (6,6)	97 (6,3)	1,05 [0,80; 1,37]	0,7388
Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE	42 (2,7)	31 (2,0)	1,35 [0,85; 2,13]	0,1994
Todesfälle	4 (0,3)	2 (0,1)	1,99 [0,37; 10,85]	0,4170
LAF237A2308 bis Woche 24 ^c	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	RR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 1.553	n = 1.546		
Anzahl Patienten mit				
UE ^a	469 (30,2)	568 (36,7)	0,82 [0,74; 0,91]	< 0,001
schwerwiegenden UE	14 (0,9)	29 (1,9)	0,48 [0,25; 0,91]	0,02

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237AFR03 zur letzten Visite	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	RR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Sicherheitspopulation – n (%)	24	6		
Anzahl Patienten mit				
UE ^a	7 (29,2)	2 (33,3)	0,88 [0,24; 3,2]	0,84
schwerwiegenden UE	3 (12,5)	1 (16,7)	0,75 [0,09; 6,00]	0,79
Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE	3 (12,5)	0 (0,0)		
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		
LAF237ADE06T bis Woche 24	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	RR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Sicherheitspopulation – n (%)	22	23		
Anzahl Patienten mit				
UE ^a	14 (63,6)	18 (78,3)	0,81 [0,55; 1,19]	0,29
schwerwiegenden UE	0 (0,0)	1 (4,3)	0,35 [0,02; 8,15]	0,51
Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE	0 (0,0)	1 (4,3)		
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		
Jeon 2011 bis Woche 32	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	RR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Sicherheitspopulation – n (%)	54	52		
Anzahl Patienten mit				
UE ^a	5 (9,3)	10 (19,2)	0,48 [0,18; 1,31]	0,15
schwerwiegenden UE	0 (0,0)	1 (1,9)	0,32 [0,01; 7,71]	0,48
Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE	3 (5,9)	1 (2,0)	2,89 [0,31; 26,7]	0,35
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		
a: Unabhängig vom Gebrauch einer Notfallmedikation				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Verwendung der 24-Wochen-Daten in der folgenden Meta-Analyse				
d: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen				
Ein Patient mit mehrfachen unerwünschten Ereignissen innerhalb eines primären Organsystems zählt nur einfach				

Die Rate an unerwünschten Ereignissen lag unter der Kombination von Vildagliptin mit Metformin auf Placeboniveau (Vildagliptin + Metformin 65,0 % vs. Metformin + Placebo 63,5 %) (109). Insgesamt waren in der Studie LAF237A2308 mehr Patienten unter Glimepirid + Metformin von unerwünschten Ereignissen (UE) betroffen als unter Vildagliptin + Metformin (86,4 % vs. 83,1 %). Auch war die Inzidenz für schwerwiegende UE (SUE) und

für UE, die zum Therapieabbruch führten, höher unter Glimperid + Metformin im Vergleich zu Vildagliptin + Metformin (SUE: 16,4 % vs. 15,2 %; Therapieabbruch infolge UE: 10,7 % vs. 8,4 %). Todesfälle traten in beiden Patientengruppen selten auf (0,5 % unter Vildagliptin + Metformin vs. 0,4 % unter Glimperid + Metformin).

Als relevante UE wurden Asthenie, Arthralgie, Kopfschmerzen, Leberfunktionsstörungen, Müdigkeit, Schwindel, Tremor und Pankreatitis klassifiziert. Leberfunktionsstörungen waren selten und etwa gleich häufig in beiden Behandlungsgruppen. Arthralgie und Kopfschmerzen traten geringfügig häufiger in der Vildagliptin-Gruppe im Vergleich zur Glimperid-Gruppe auf (7,8 % vs. 6,3 % bzw. 9,6 % vs. 9,2 %). Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis unter Vildagliptin konnte nicht festgestellt werden. Dies wird von einer gepoolten Auswertung aus Phase II und III Daten bestätigt (111). **Auch tierexperimentell lässt sich kein Signal für ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko erkennen** (112). Die Rate an Spontanberichten liegt bei 0,1/1000 Patientenjahren, in der Literatur wird für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhter Wert von ungefähr 0,4/1000 Jahren angegeben (113). Die Zahl der Spontanberichte liefert somit ebenfalls keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko (114).

Bei allen anderen relevanten UE zeigte sich eine deutlich höhere Inzidenz unter Behandlung mit Glimperid + Metformin als unter Vildagliptin + Metformin, wobei Asthenie und Schwindel in etwa doppelt so häufig vorkamen und die Inzidenz für Tremor sogar um mehr als das 4-Fache erhöht war. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich das positive Profil der Behandlung mit Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin auch positiv auf die Arbeitsfähigkeit der Patienten auswirkt.

Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der Anzahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wieder, die unter Glimperid + Metformin mit 10,7 % statistisch signifikant höher als unter Vildagliptin + Metformin (8,4 %) war. Insgesamt kann also von einer höheren Therapietreue der Patienten zur Behandlung mit Vildagliptin + Metformin im Vergleich zur Therapie mit Glimperid + Metformin ausgegangen werden.

Die Daten der Studien LAF237AFR03, LAF237ADE06T und Jeon 2011 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied der Behandlungsgruppe, wohl aber einen tendenziellen Vorteil für Vildagliptin + Metformin gegenüber Glimperid + Metformin. Aufgrund der geringen Fallzahlen und damit geringen Ereigniszahlen wurde auf eine Analyse relevanter UE verzichtet.

Insgesamt zeigen die obigen Daten, dass Vildagliptin ein gutes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit aufweist, was auch für andere Vertreter der DPP-4-Inhibitoren gilt (2). DPP-4-Inhibitoren erhöhen im Gegensatz zu anderen Substanzklassen wie Sulfonylharnstoffen das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen nicht (4;5). Aktuelle Meta-Analysen zufolge ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter DPP-4-Inhibitoren insgesamt, wie auch unter Vildagliptin im Speziellen, rund 50 % niedriger als unter anderen Behandlungen (6;7). Für Vildagliptin zeigt sich aus einer gepoolten Analyse von Safety-Daten auf Basis prospektiv adjudizierter Ereignisse aus 25 Studien mit einer Studiendauer bis zu 2 Jahren kein erhöhtes

Risiko für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse erkennen (8). Die Methodik entspricht den Vorgaben der EMA und FDA zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit eines oralen Antidiabetikums (9;57). Gegenüber allen Komparatoren lag dabei das RR für kardiovaskuläre Ereignisse unter Therapie mit Vildagliptin unter 1. Dies gilt für die Gesamtpopulation bei einmal täglicher Gabe (RR: 0,88; 95 %-KI [0,37, 2,11]) und bei zweimal täglicher Gabe (RR: 0,84; 95 %-KI [0,62; 1,14]) ebenso wie für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (RR: 0,78; 95 %-KI [0,51; 1,19]). Die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der zweimal täglichen Gabe bewegte sich mit 1,14 unterhalb der von der FDA geforderten Grenze von 1,3. Auch bei älteren Patienten konnte kein signifikant erhöhtes Risiko unter Vildagliptin festgestellt werden (RR: 1,04; 95 %-KI [0,62; 1,73]) (8). Die Inzidenzen für das akute Koronarsyndrom oder ein tödliches kardio-zerebrovaskuläres Ereignis waren unter Vildagliptin niedriger als unter Vergleichstherapie (8). Eine aktuelle Meta-Analyse konnte ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine reduzierte Gesamtmortalität unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Therapien zeigen. Für Vildagliptin lag die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei rund 40 % (RR: 0,61; 95 % KI [0,43; 0,86]; $p = 0,005$) (7).

Unerwünschten Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen treten unter Vildagliptin und Vergleichstherapie (Placebo und aktive Komparatoren) in ähnlicher Häufigkeit auf (69,1 %, 8,9 %, 5,7 %, und 0,4 %, vs. 69,0 %, 9,0 %, 6,4 %, und 0,4 %). Arzneimittel-bedingte unerwünschte Ereignisse sind unter Vildagliptin seltener als unter den Komparatoren (15,7 % vs. 21,7 %) (siehe Meta-Analyse von Schweizer et al., (3)).

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.

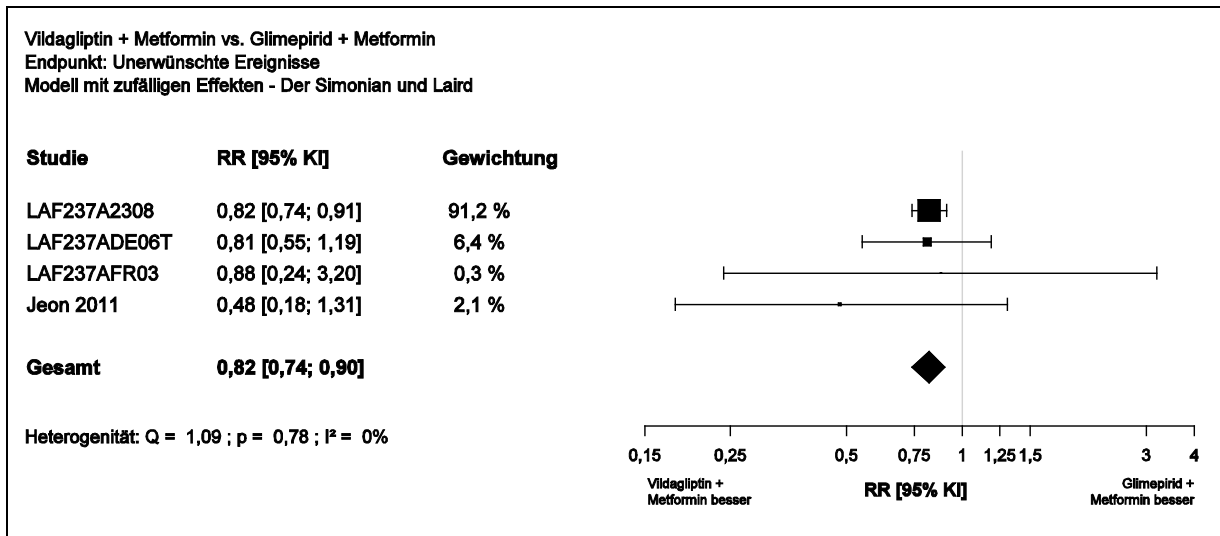


Abbildung 13: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

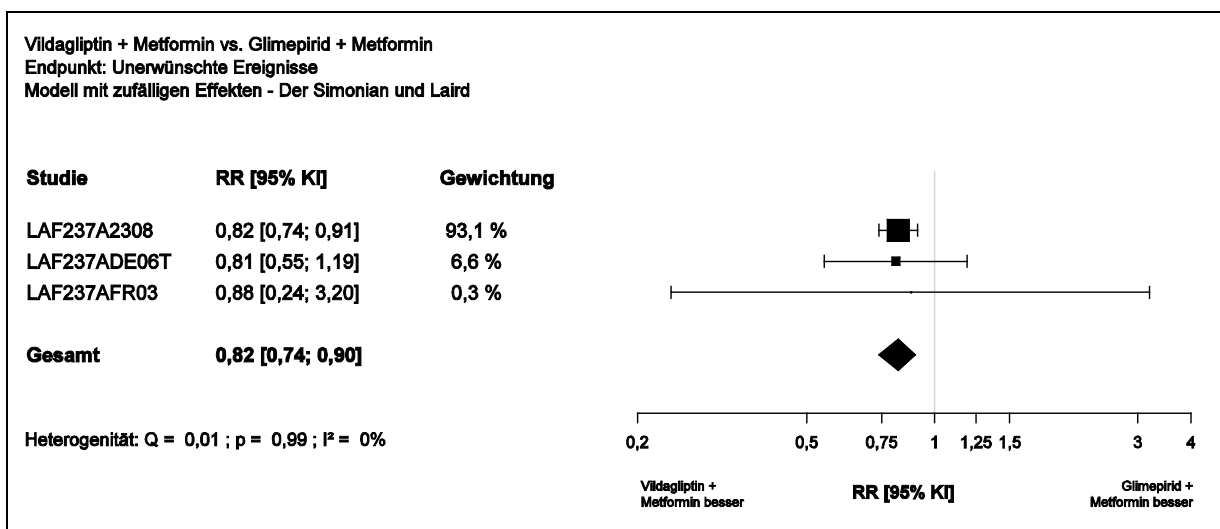


Abbildung 14: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

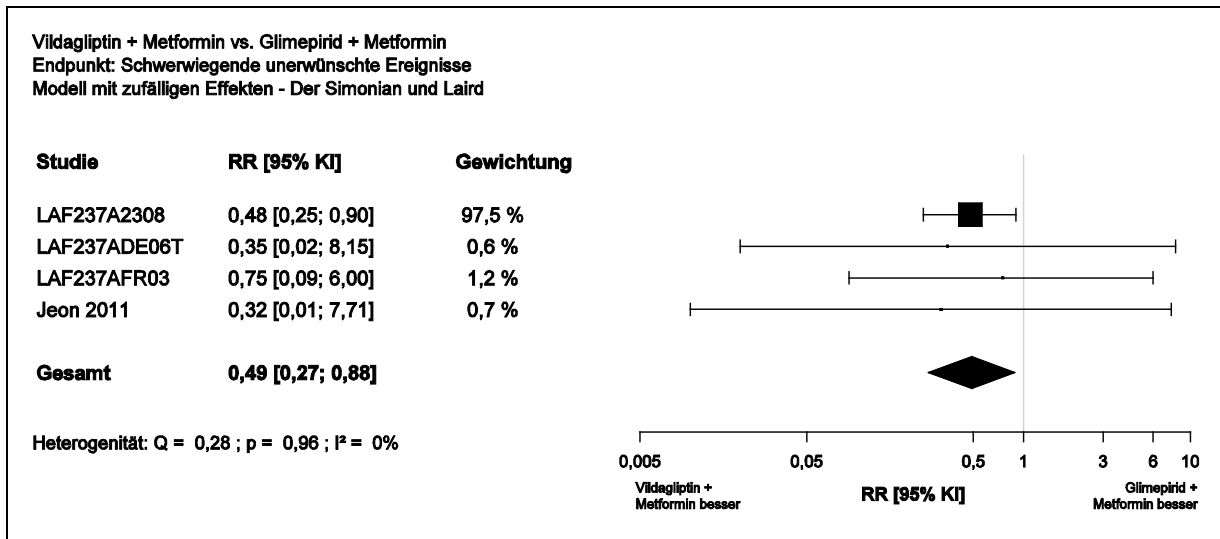


Abbildung 15: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (alle Studien); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

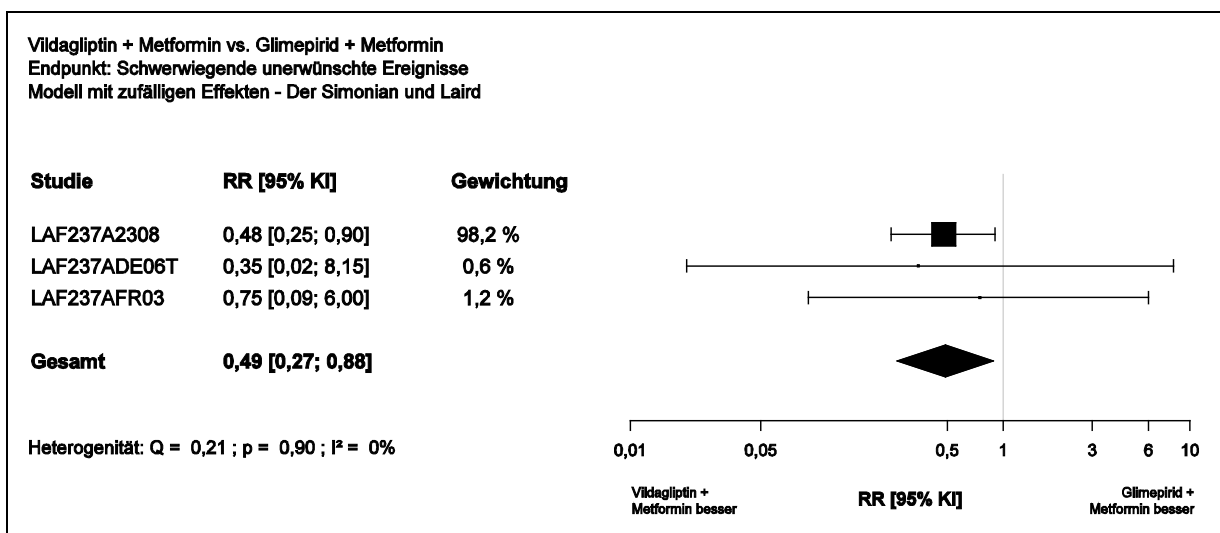


Abbildung 16: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03); Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vergleich	Relatives Risiko	95% KI	p-Wert	I ²	Q	p-Wert Q
Alle Studien:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	0,82	[0,74;0,90]	<0,001	0%	1,09	0,78

Vergleich	Relatives Risiko	95% KI	p-Wert	I ²	Q	p-Wert Q
Nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	0,82	[0,74; 0,90]	<0,001	0%	0,01	0,99

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vergleich	Relatives Risiko	95% KI	p-Wert	I ²	Q	p-Wert Q
Alle Studien:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	0,49	[0,27;0,88]	0,02	0%	0,28	0,96
Nur LAF237A2308, LAF237ADE06T und LAF237AFR03:						
Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	0,49	[0,27; 0,88]	0,02	0%	0,21	0,90

Zunächst wurden alle relevanten Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen. Eine weitere Meta-Analyse wurde unter Ausschluß der Studie Jeon 2011 durchgeführt, da in diese auch Patienten ohne Vorbehandlung aufgenommen wurden. Die Heterogenität in beiden Meta-Analysen war niedrig. Ausgewertet wurde die Gesamtrate an Patienten mit UE und mit SUE. In beiden Analysen ist die Kombination von Vildagliptin + Metformin einer Kombination von Glimepirid + Metformin signifikant überlegen. Das Risiko für unerwünschte Ereignisse ist um rund 20 %; das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse um rund 50 % signifikant geringer.

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 4.3.1.3.1.1.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

4.3.1.3.2.1 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 4-37: Operationalisierung von HbA1c

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	Die Bestimmung des HbA1c erfolgte mittels Ionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Mittlere Änderung des HbA1c von Baseline zu Woche 104.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HbA1c in der Studie LAF237A2308 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-39: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
Alter < 65 Jahre (a priori definiert)		
ITT ^a	n = 1.140	n = 1.097
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,32 (0,02)	7,31 (0,03)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	0,05 (0,03)	-0,09 (0,03)
Differenz (SE)	0,13 (0,04)	
[95 %-KI]	[0,06; 0,21]	
p ^b	<0,001	
Alter ≥ 65 Jahre (a priori definiert)		
ITT ^a	n = 378	n = 379
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,27 (0,03)	7,28 (0,03)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,25 (0,05)	-0,24 (0,05)
Differenz (SE)	-0,01 (0,06)	
[95 %-KI]	[-0,14; 0,12]	
p ^b	0,89	
Interaktionstest^b	p = 0,08	
Geschlecht: männlich (a priori definiert)		
ITT ^a	n = 804	n = 795
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,32 (0,02)	7,30 (0,02)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	0,01 (0,03)	-0,18 (0,03)
Differenz (SE)	0,20 (0,04)	
[95 %-KI]	[0,11; 0,28]	
p ^b	<0,001	
Geschlecht: weiblich (a priori definiert)		
ITT ^a	n = 714	n = 681
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,30 (0,02)	7,32 (0,03)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,07 (0,03)	-0,06 (0,03)
Differenz (SE)	-0,01 (0,05)	
[95 %-KI]	[-0,11; 0,08]	
p ^b	0,82	
Interaktionstest^b	p < 0,01	

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
Schweregrad: HbA1c ≤ 8 % (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 1.316	n = 1.265
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,14 (0,01)	7,11 (0,01)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,01 (0,03)	-0,11 (0,03)
Differenz (SE)	0,10 (0,04)	
[95 %-KI]	[0,03; 0,17]	
p ^b	<0,001	
Schweregrad: HbA1c > 8 % (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 202	n = 211
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,45 (0,03)	8,46 (0,03)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,13 (0,08)	-0,20 (0,07)
Differenz (SE)	0,06 (0,09)	
[95 %-KI]	[-0,11; 0,24]	
p ^b	0,47	
Interaktionstest^b	p = 0,66	
BMI < 30 (a-priori definiert)		
ITT ^a	n = 612	n = 618
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,29 (0,03)	7,30 (0,03)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,11 (0,04)	-0,21 (0,04)
Differenz (SE)	0,10 (0,05)	
[95 %-KI]	[0; 0,20]	
p ^b	0,04	
BMI ≥ 30 (a-priori definiert)		
ITT ^a	n = 901	n = 852
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,32 (0,02)	7,31 (0,02)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	0,03 (0,03)	-0,06 (0,03)
Differenz (SE)	0,10 (0,04)	
[95 %-KI]	[0,01; 0,18]	
p ^b	0,02	
BMI ≥ 35 (a-priori definiert)		
ITT ^a	n = 418	n = 375
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,34 (0,03)	7,32 (0,03)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	0,04 (0,04)	0,02 (0,05)
Differenz (SE)	0,02 (0,06)	

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
[95 %-KI]	[-0,10; 0,14]	
p ^b	0,75	
Interaktionstest^{b,c}	p = 0,42	
Ethnische Gruppe: Kaukasier (a-priori definiert)		
ITT ^a	n = 1.323	n = 1.276
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,32 (0,02)	7,30 (0,02)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,06 (0,03)	-0,16 (0,03)
Differenz (SE)	0,10 (0,04)	
[95 %-KI]	[0,03; 0,17]	
p ^b	<0,001	
Ethnische Gruppe: Asiate (a-priori definiert)		
ITT ^a	n = 43	n = 41
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,29 (0,07)	7,44 (0,09)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,10 (0,18)	-0,12 (0,19)
Differenz (SE)	0,02 (0,20)	
(95 %-KI)	[-0,37; 0,40]	
p ^b	0,93	
Ethnische Gruppe: Andere (a-priori definiert)		
ITT ^a	n = 152	n = 159
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,26 (0,06)	7,32 (0,05)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	0,21 (0,10)	0,08 (0,09)
Differenz (SE)	0,13 (0,10)	
[95 %-KI]	[-0,07; 0,33]	
p ^b	0,19	
Interaktionstest^b	p = 0,89	
<p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle, p-Werte und Interaktionstests resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und gepooltem Zentrum als Faktor und HbA1c zur Baseline als Kovariaten und Behandlung*Subgruppen-Interaktion)</p> <p>b: Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>c: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-H zu finden.</p>		

Generell sind bei unadjustierten multiplen Tests bei Subgruppenanalysen rein zufällig signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen zu erwarten ($p < 0,05$). Eine ausschließliche Betrachtung der p-Werte kann irreführend sein.

Ein eindeutiger Subgruppeneffekt hinsichtlich des HbA1c war für die Kombination aus Vildagliptin + Metformin nicht zu beobachten.

Der Interaktionstest zur Subgruppenbetrachtung nach Alter lieferte einen Hinweis auf einen möglichen Subgruppeneffekt, der bei eingehender Betrachtung nicht bestätigt werden konnte. Bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) unterschied sich das Ausmaß der HbA1c-Senkung im Gegensatz zu älteren Patienten (≥ 65 Jahre) zwar signifikant zwischen den Gruppen (Differenz 0,13 % mit 95 %-KI: [0,06; 0,21], $p < 0,001$ vs. Differenz -0,01 % mit 95 %-KI: [-0,14; 0,12], $p = 0,89$). Der Behandlungseffekt bei den jüngeren Patienten ist aber konsistent mit der Gesamtpopulation und nach Betrachtung des Konfidenzintervalls kann von einer Nicht-Unterlegenheit der Kombination Vildagliptin + Metformin in beiden Altersgruppen gesprochen werden (Anwendung des Kriteriums obere Grenze des 97,5 %-KI $< 0,3$ der Gesamtstudie).

In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigte sich eine signifikant stärkere HbA1c-Senkung in der Glimpepid-Gruppe im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe (Differenz 0,20 % mit 95 %-KI: [0,11; 0,28], $p < 0,001$). In der weiblichen Subgruppe war kein deutlicher Unterschied zu sehen (Differenz -0,01 % mit 95 %-KI: [-0,11; 0,08], $p = 0,82$). Hier war der Interaktionstest signifikant ($p < 0,01$), was auf den unterschiedlichen Behandlungseffekt unter Glimpepid zurückzuführen ist. Vildagliptin zeigt bei beiden Geschlechtern eine Senkung des HbA1c ähnlichen Ausmaßes. Auch in Meta-Analysen konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den Geschlechtern festgestellt werden (115).

Die Interaktionstests lieferten keine weiteren Hinweise auf Subgruppeneffekte in den Analysen zur Krankheitsschwere, BMI und Ethnie. Meta-analytisch zusammengefasste Subgruppenauswertungen zur Kombinationstherapie mit Metformin sind publiziert (115).

Eine Subgruppenanalyse zur Studienphase Woche 52 bis Woche 104 bzw. Woche 16 bis Woche 104 wurde durchgeführt. Die Interaktionstest zur Studienphase Woche 52 bis Woche 104 sind im Folgenden dargestellt. Es wurden keine klinisch relevanten Auffälligkeiten festgestellt. Auf eine Darstellung der Subgruppenanalyse wird an dieser Stelle daher verzichtet. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52 bis 104)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
LAF237A2308 Woche 52 bis Woche 104	p-Wert Interaktionstest ^{a,b,c,d}
Subgruppenanalyse Alter (Alter < 65 Jahre bzw. Alter ≥ 65 Jahre)	0,015
Subgruppenanalyse Geschlecht ^a	0,431
Subgruppenanalyse Krankheitsschwere (HbA1c ≤ 8 % bzw. HbA1c > 8 %)	0,088
Subgruppenanalyse BMI (BMI < 30 bzw. BMI ≥ 30 bzw. BMI ≥ 35)	0,355
Subgruppenanalyse Ethnie (Kaukasier, Asiate, Andere)	0,195
<p>a: Interaktionstests resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und gepooltem Zentrum als Faktor und HbA1c zur Baseline als Kovariaten und Behandlung*Subgruppen-Interaktion)</p> <p>b: Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>c: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-H zu finden.</p> <p>d: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen</p>	

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.

Nicht zutreffend. Eine Subgruppenanalyse wurde in den weiteren relevanten Studien nicht durchgeführt, da aufgrund der ohnehin geringen Fallzahl der Studien keine aussagekräftigen Daten zu erwarten waren. Eine Meta-Analyse konnte daher nicht durchgeführt werden.

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.

4.3.1.3.2.2 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 4-41: Operationalisierung von Körpergewicht

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	Das Körpergewicht der Patienten wird in kg gemessen. Mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 104.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Körpergewicht in der Studie LAF237A2308 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-43: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
Alter < 65 Jahre (post-hoc definiert)		

Studie	Behandlungsgruppen	
	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
LAF237A2308 nach 104 Wochen		
ITT ^a	n = 1.154	n = 1.129
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	91,19 (0,55)	90,74 (0,54)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,10 (0,12)	1,29 (0,13)
Differenz (SE)		-1,39 (0,17)
[95 %-KI]		[-1,72; -1,05]
p ^b		<0,001
Alter ≥ 65 Jahre (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 385	n = 391
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	84,11 (0,78)	83,05 (0,77)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,78 (0,21)	0,88 (0,21)
Differenz (SE)		-1,66 (0,29)
[95 %-KI]		[-2,24; -1,09]
p ^b		<0,001
Interaktionstest^b		p = 0,48
Geschlecht: männlich (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 815	n = 815
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	94,34 (0,60)	93,42 (0,60)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,08 (0,15)	1,48 (0,15)
Differenz (SE)		-1,40 (0,20)
[95 %-KI]		[-1,79; -1,00]
p ^b		<0,001
Geschlecht: weiblich (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 724	n = 705
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	83,89 (0,65)	83,37 (0,64)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,64 (0,16)	0,86 (0,16)
Differenz (SE)		-1,50 (0,22)
[95 %-KI]		[-1,92; -1,08]
p ^b		<0,001
Interaktionstest^b		p = 0,60
Schweregrad: HbA1c ≤ 8 % (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 1.333	n = 1.307
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	89,13 (0,48)	88,58 (0,49)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,18 (0,12)	1,18 (0,12)

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
Differenz (SE)	-1,36 (0,16)	
[95 %-KI]	[-1,67; -1,05]	
p ^b	<0,001	
Schweregrad: HbA1c > 8 % (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 206	n = 213
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	91,27 (1,44)	89,90 (1,30)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,78 (0,29)	1,26 (0,28)
Differenz (SE)	-2,05 (0,40)	
[95 %-KI]	[-2,83; -1,26]	
p ^b	<0,001	
Interaktionstest^b	p = 0,23	
BMI < 30 (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 617	n = 633
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	75,72 (0,47)	75,94 (0,43)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,03 (0,18)	1,42 (0,18)
Differenz (SE)	-1,45 (0,23)	
[95 %-KI]	[-1,90; -1,00]	
p ^b	<0,001	
BMI ≥ 30 (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 917	n = 880
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	98,66 (0,52)	98,10 (0,54)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,44 (0,15)	1,04 (0,15)
Differenz (SE)	-1,47 (0,19)	
[95 %-KI]	[-1,85; -1,09]	
p ^b	<0,001	
BMI ≥ 35 (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 424	n = 388
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	107,26 (0,74)	107,47 (0,77)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,45 (0,22)	1,02 (0,23)
Differenz (SE)	-1,47 (0,29)	
[95 %-KI]	[-2,04; -0,91]	
p ^b	<0,001	
Interaktionstest^{b,c}	p = 0,98	

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
Ethnische Gruppe: Kaukasier (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 1.343	n = 1.311
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	91,31 (0,47)	90,43 (0,48)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,29 (0,13)	1,29 (0,13)
Differenz (SE)	-1,58 (0,16)	
[95 %-KI]	[-1,89; -1,27]	
p ^b	<0,001	
Ethnische Gruppe: Asiate (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 43	n = 44
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	73,07 (2,39)	69,32 (1,84)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,29 (0,83)	1,66 (0,84)
Differenz (SE)	-1,96 (0,88)	
[95 %-KI]	[-3,68; -0,24]	
p ^b	=0,03	
Ethnische Gruppe: Andere (post-hoc definiert)		
ITT ^a	n = 153	n = 165
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	77,46 (1,58)	80,72 (1,33)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,04 (0,43)	0,32 (0,41)
Differenz (SE)	-0,28 (0,46)	
[95 %-KI]	[-1,19; 0,62]	
p ^b	=0,54	
Interaktionstest^b	p = 0,03	
<p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle, p-Werte und Interaktionstests resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und gepooltem Zentrum als Faktor und Gewicht zur Baseline als Kovariaten und Behandlung*Subgruppen-Interaktion)</p> <p>b: Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>c: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-H zu finden.</p>		

Generell sind bei unadjustierten multiplen Tests bei Subgruppenanalysen rein zufällig signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen zu erwarten ($p < 0,05$). Eine ausschließliche Betrachtung der p-Werte kann irreführend sein.

Ein eindeutiger Subgruppeneffekt hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichtes war für die Kombination aus Vildagliptin + Metformin nicht zu sehen.

Hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts war Vildagliptin in nahezu allen Subgruppenanalysen jeweils der Behandlung mit Glimperid überlegen, was sich in einer signifikant geringeren Gewichtszunahme, teilweise sogar Gewichtsabnahme zeigte. Unter Glimperid nahmen die Patienten im Durchschnitt 1 kg zu, unabhängig von Alter, Geschlecht, HbA1c oder BMI zu Studienbeginn. Die Interaktionstests waren für diese Subgruppen unauffällig. Einzige Ausnahme bildet die Subgruppenauswertung nach Ethnie, deren signifikanter Interaktionstest einen Subgruppeneffekt andeutet. Hierbei weicht die Subgruppe der Patienten nicht kaukasischer und nicht asiatischer Abstammung im Effekt von den anderen ethnischen Gruppen ab und zeigt keinen signifikanten Vorteil für Vildagliptin. Die Zahl der Patienten in dieser Subgruppe ist allerdings auch sehr gering und da unter Glimperid + Metformin keine Gewichtszunahme zu beobachten war, ist ein signifikanter Gruppenunterschied unter diesen Voraussetzungen nicht nachweisbar.

Eine Subgruppenanalyse zur Studienphase Woche 52 bis Woche 104 bzw. Woche 16 bis Woche 104 wurde durchgeführt. Hinweise auf Interaktionen ließen sich bei Betrachtung der Subgruppeneffekte nicht bestätigen. Ergebnisse der Interaktionstests zur Studienphase Woche 52 bis 104 sind im Folgenden dargestellt. Auf eine Darstellung der Subgruppenanalyse wird an dieser Stelle verzichtet. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52 bis 104)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
LAF237A2308 Woche 52 bis Woche 104	p-Wert Interaktionstest ^{a,b,c,d}
Subgruppenanalyse Alter (Alter < 65 Jahre bzw. Alter ≥ 65 Jahre)	0,178
Subgruppenanalyse Geschlecht	0,290
Subgruppenanalyse Krankheitsschwere (HbA1c ≤ 8 % bzw. HbA1c > 8 %)	0,779
Subgruppenanalyse BMI (BMI < 30 bzw. BMI ≥ 30 bzw. BMI ≥ 35)	0,330
Subgruppenanalyse Ethnie (Kaukasier, Asiate, Andere)	0,567
<p>a: Interaktionstests resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und gepooltem Zentrum als Faktor und Gewicht zur Baseline als Kovariaten und Behandlung*Subgruppen-Interaktion)</p> <p>b: Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>c: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-H zu finden.</p> <p>d: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen</p>	

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.

Nicht zutreffend. Eine Subgruppenanalyse wurde in den weiteren relevanten Studien nicht durchgeführt, da aufgrund der ohnehin geringen Fallzahl der Studien keine aussagekräftigen Daten zu erwarten waren. Eine Meta-Analyse konnte daher nicht durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.3 Patienten mit Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Patienten mit Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	<p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung nach Schweregrad (Grad 1, Grad 2, vermuteter Grad 2)^a.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden und signifikanten^b Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung nach Intensität (leicht, mittelschwer, schwer).</p>
	<p>a: Hypoglykämien vom Grad 1 sind Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln falls nötig. Hypoglykämien vom Grad 2 sind Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt. Vermutete Grad 2 Hypoglykämien sind Hypoglykämien, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt, jedoch ohne Vorliegen eines Plasmaglukose-Wertes. Grad 2 und vermutete Grad 2 Hypoglykämien sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,</p> <p>b: signifikante Hypoglykämien sind Hypoglykämien, die die ICH-E3 Anforderungen an ein signifikantes unerwünschtes Ereignis erfüllen (Laborwerte außerhalb der Norm, hier Plasmaglukose-Werte; nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, hier Grad 1 Hypoglykämien, die zur Anpassung der Dosierung des Studienmedikamentes oder Abbruch der Studienbehandlung führten oder medikamentöse bzw. nicht-medikamentöse Behandlung erforderten)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien in der Studie LAF237A2308 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Alter < 65 Jahre (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 1.154	n = 1.129		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	41	612		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	27 (2,3)	206 (18,2)	0,13 [0,09; 0,19]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	24 (2,1)	193 (17,1)	0,12 [0,08; 0,18]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	0 (0,0)	10 (0,9)		
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	24 (2,1)	187 (16,6)	0,13 [0,08; 0,19]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Grad 1	27 (2,3)	200 (17,7)	0,13 [0,09; 0,19]	<0,001
Grad 2	0 (0,0)	6 (0,5)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	4 (0,4)		
nach Intensität ^b				
Leicht	23 (2,0)	161 (14,3)	0,14 [0,09; 0,22]	<0,001
Mittelschwer	7 (0,6)	74 (6,6)	0,09 [0,04; 0,19]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	11 (1,0)		
Alter ≥ 65 Jahre (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 385	n = 391		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	18	201		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	8 (2,1)	68 (17,4)	0,12 [0,06; 0,25]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	7 (1,8)	64 (16,4)	0,11 [0,05; 0,24]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	1 (0,3)	3 (0,8)	0,34 [0,04; 3,24]	0,3239
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	6 (1,6)	62 (15,9)	0,10 [0,04; 0,22]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	7 (1,8)	66 (16,9)	0,11 [0,05; 0,24]	<0,001
Grad 2	1 (0,3)	2 (0,5)	0,51 [0,05; 5,60]	0,58
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	1 (0,3)		
Intensität ^b				
Leicht	7 (1,8)	50 (12,8)	0,14 [0,06; 0,30]	<0,001
Mittelschwer	1 (0,3)	24 (6,1)	0,04 [0,01; 0,29]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	3 (0,8)		
Interaktionstest^c	p = 0,90			
Geschlecht: männlich (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 815	n = 815		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	14	359		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	13 (1,6)	141 (17,3)	0,09 [0,05; 0,16]	<0,001

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	9 (1,1)	133 (16,3)	0,07 [0,03; 0,13]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	0 (0,0)	5 (0,6)		
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	9 (1,1)	131 (16,1)	0,07 [0,04; 0,13]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	13 (1,6)	139 (17,1)	0,09 [0,05; 0,16]	<0,001
Grad 2	0(0,0)	3 (0,4)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	2 (0,2)		
nach Intensität ^b				
Leicht	12 (1,5)	109 (13,4)	0,11 [0,06; 0,20]	<0,001
Mittelschwer	1 (0,1)	49 (6,0)	0,02 [0,00; 0,14]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	5 (0,6)		
Geschlecht: weiblich (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 724	n = 705		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	45	454		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	22 (3,0)	133 (18,9)	0,16 [0,10; 0,25]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	22 (3,0)	124 (17,6)	0,17 [0,11; 0,27]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	1 (0,1)	8 (1,1)	0,12 [0,02; 0,97]	0,0173
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	21 (2,9)	118 (16,7)	0,17 [0,11; 0,27]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	21 (2,9)	127 (18,0)	0,16 [0,10; 0,25]	<0,001
Grad 2	1 (0,1)	5 (0,7)	0,19 [0,02; 1,62]	0,13
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	3 (0,4)		
nach Intensität ^b				
Leicht	18 (2,5)	102 (14,5)	0,17 [0,10; 0,28]	<0,001
Mittelschwer	7 (1,0)	49 (7,0)	0,14 [0,06; 0,31]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	9 (1,3)		
Interaktionstest^c	p = 0,18			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Schweregrad: HbA1c ≤ 8 % (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 1.333	n = 1.307		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	48	764		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	33 (2,5)	251 (19,2)	0,13 [0,09; 0,19]	< 0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	29 (2,2)	234 (17,9)	0,12 [0,08; 0,18]	< 0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	1 (0,1)	12 (0,9)	0,08 [0,01; 0,63]	0,0020
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	28 (2,1)	227 (17,4)	0,12 [0,08; 0,18]	< 0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	32 (2,4)	244 (18,7)	0,13 [0,09; 0,19]	<0,001
Grad 2	1 (0,1)	8 (0,6)	0,12 [0,02; 0,96]	0,05
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	4 (0,3)		
Intensität ^b				
Leicht	28 (2,1)	194 (14,8)	0,14 [0,09; 0,21]	<0,001
Mittelschwer	8 (0,6)	91 (7,0)	0,09 [0,04; 0,18]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	13 (1,0)		
Schweregrad: HbA1c > 8 % (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 206	n = 213		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	11	49		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	2 (1,0)	23 (10,8)	0,09 [0,02; 0,38]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	2 (1,0)	23 (10,8)	0,09 [0,02; 0,38]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	0 (0,0)	1 (0,5)		
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	2 (1,0)	22 (10,3)	0,09 [0,02; 0,39]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	2 (1,0)	22 (10,3)	0,09 [0,02; 0,38]	<0,001
Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	1 (0,5)		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
nach Intensität ^b				
Leicht	2 (1,0)	17 (8,0)	0,12 [0,03; 0,51]	<0,001
Mittelschwer	0 (0,0)	7 (3,3)		
Schwer	0 (0,0)	1 (0,5)		
Interaktionstest^c	p = 0,71			
BMI < 30 (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 617	n = 633		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	44	362		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	21 (3,4)	139 (22,0)	0,15 [0,10; 0,23]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	20 (3,2)	130 (20,5)	0,16 [0,10; 0,25]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,0)		
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	20 (3,2)	125 (19,8)	0,16 [0,10; 0,26]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	21 (3,4)	134 (21,2)	0,16 [0,10; 0,25]	<0,001
Grad 2	0(0,0)	4 (0,6)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	2 (0,3)		
nach Intensität ^b				
Leicht	18 (2,9)	111 (17,5)	0,17 [0,10; 0,28]	<0,001
Mittelschwer	5 (0,8)	44 (7,0)	0,12 [0,05; 0,30]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	6 (0,9)		
BMI ≥ 30 (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 917	n = 880		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	15	451		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	14 (1,5)	135 (15,3)	0,10 [0,06; 0,17]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	11 (1,2)	127 (14,4)	0,08 [0,05; 0,15]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	1 (0,1)	7 (0,8)	0,14 [0,02; 1,11]	0,0289

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	10 (1,1)	124 (14,1)	0,08 [0,04; 0,15]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	13 (1,4)	132 (15,0)	0,09 [0,05; 0,16]	<0,001
Grad 2	1 (0,1)	4 (0,5)	0,24 [0,03; 2,14]	0,20
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	3 (0,3)		
nach Intensität ^b				
Leicht	12 (1,3)	100 (11,4)	0,12 [0,07; 0,22]	<0,001
Mittelschwer	3 (0,3)	54 (6,1)	0,05 [0,02; 0,16]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	8 (0,9)		
BMI ≥ 35 (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 424	n = 388		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	6	232		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	6 (1,4)	57 (14,7)	0,10 [0,04; 0,23]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	4 (0,9)	53 (13,7)	0,07 [0,03; 0,19]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	0 (0,0)	1 (0,3)		
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	4 (0,9)	52 (13,4)	0,07 [0,03; 0,19]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	6 (1,4)	56 (14,4)	0,10 [0,04; 0,23]	<0,001
Grad 2	0 (0,0)	1 (0,3)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
nach Intensität ^b				
Leicht	6 (1,4)	47 (12,1)	0,12 [0,05; 0,28]	<0,001
Mittelschwer	0 (0,0)	22 (5,7)		
Schwer	0 (0,0)	2 (0,5)		
Interaktionstest^{c,f}	p = 0,79			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Ethnische Gruppe: Kaukasier (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 1343	n = 1311		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	48	753		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	26 (1,9)	236 (18,0)	0,11 [0,07; 0,16]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	23 (1,7)	220 (16,8)	0,10 [0,07; 0,16]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	1 (0,1)	10 (0,8)	0,10 [0,01; 0,76]	0,0058
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	22 (1,6)	215 (16,4)	0,10 [0,06; 0,15]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	25 (1,9)	231 (17,6)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,001
Grad 2	1 (0,1)	7 (0,5)	0,14 [0,02; 1,14]	0,07
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	3 (0,2)		
nach Intensität ^b				
Leicht	23 (1,7)	185 (14,1)	0,12 [0,08; 0,18]	<0,001
Mittelschwer	5 (0,4)	86 (6,6)	0,06 [0,02; 0,15]	<0,001
Schwer	0 (0,0)	11 (0,8)		
Ethnische Gruppe: Asiate (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 43	n = 44		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	1	13		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	1 (2,3)	8 (18,2)	0,13 [0,02; 1,00]	0,05
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	1 (2,3)	8 (18,2)	0,13 [0,02; 0,98]	0,0158
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	0 (0,0)	2 (4,6)		
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	1 (2,3)	6 (13,6)	0,17 [0,02; 1,36]	0,0539
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	1 (2,3)	6 (13,6)	0,17 [0,02; 1,35]	0,09
Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	2 (4,5)		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
nach Intensität ^b				
Leicht	1 (2,3)	6 (13,6)	0,17 [0,02; 1,35]	0,09
Mittelschwer	0 (0,0)	1 (2,3)		
Schwer	0 (0,0)	2 (4,5)		
Ethnische Gruppe: Andere (post-hoc definiert)				
ITT – n (%)	n = 153	n = 165		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	10	47		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	8 (5,2)	30 (18,2)	0,29 [0,14; 0,61]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglyk. Ereignissen	7 (4,6)	29 (17,6)	0,26 [0,12; 0,58]	<0,001
Patienten mit schwerwiegenden hypoglyk. Ereignissen	0 (0,0)	1 (0,6)		
Patienten mit signifikanten hypoglyk. Ereignissen	7 (4,6)	28 (17,0)	0,27 [0,12; 0,60]	<0,001
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	8 (5,2)	29 (17,6)	0,30 [0,14; 0,64]	<0,001
Grad 2	0 (0,0)	1 (0,6)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
nach Intensität ^b				
Leicht	6 (3,9)	20 (12,1)	0,32 [0,13; 0,78]	0,01
Mittelschwer	3 (2,0)	11 (6,7)	0,29 [0,08; 1,02]	0,05
Schwer	0 (0,0)	1 (0,6)		
Interaktionstest^c p = 0,77				
<p>a: Hypoglykämische Ereignisse vor Einsatz einer Notfallmedikation</p> <p>b: Das Ereignis wurde anhand des schwerwiegendsten Symptoms bewertet</p> <p>c: Basierend auf logistischem Regressionsmodell; Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>d: Auf die Darstellung des RR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.</p> <p>e: Statistisch signifikant ab < 0,05</p> <p>f: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-H zu finden.</p> <p>Sofern möglich wurden die Hypoglykämien auf Basis der ITT-Population neu errechnet, um die Betrachtung der HbA1c-Senkung und der Hypoglykämierate auf Basis der selben Population zu ermöglichen. Daraus ergeben sich Abweichungen zum Studienbericht</p>				

Generell sind bei unadjustierten multiplen Tests bei Subgruppenanalysen rein zufällig signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen zu erwarten ($p < 0,05$). Eine ausschließliche Betrachtung der p-Werte kann irreführend sein.

Der Interaktionstest wurde auf Basis der „Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis“ durchgeführt. Ein Subgruppeneffekt hinsichtlich der Hypoglykämierate war für die Kombination aus Vildagliptin + Metformin nicht erkennbar.

Der Interaktionstest zur Subgruppenauswertung nach Geschlecht lieferte einen Hinweis auf eine mögliche Interaktion. Die genaue Betrachtung der Gruppenunterschiede bestätigte dies nicht. Konsistent über alle Subgruppen hinweg war das Risiko eine Hypoglykämie zu entwickeln signifikant höher unter Glimperid + Metformin als unter Vildagliptin + Metformin (Patienten bis zu 65 Jahren: RR 0,13 (95 %-KI: [0,09; 0,19]; Patienten über 65 Jahren: RR 0,12 (95 %-KI: [0,06; 0,25]; männliche Patienten: RR 0,09 (95 %-KI: [0,05; 0,16]; weibliche Patienten: RR: 0,16 (95 %-KI: [0,10; 0,25]; Patienten mit HbA1c bis zu 8 %: RR 0,13 (95 %-KI: [0,09; 0,19]); Patienten mit HbA1c über 8 %: RR 0,09 (95 %-KI: [0,02; 0,38]; Patienten mit einem BMI < 30: RR 0,15 (95 %-KI: [0,10; 0,23]; Patienten mit einem BMI \geq 30: RR 0,10 (95 %-KI: [0,06; 0,17]; Patienten mit einem BMI \geq 35: RR 0,10 (95 %-KI: [0,04; 0,23]; Patienten kaukasischer Ethnie: RR 0,11 (95 %-KI: [0,07; 0,16]; Patienten asiatischer Ethnie: RR 0,13 (95 %-KI: [0,02; 1,00]; Patienten anderer Ethnie: RR 0,29 (95 %-KI: [0,14; 0,61]).

Unter der Vildagliptin-Kombination waren keine Patienten von schweren Hypoglykämien betroffen. Auch Hypoglykämien zweiten Grades traten nur in Einzelfällen auf. In der Glimperid-Gruppe zeigten sich sowohl schwere als auch Hypoglykämien zweiten Grades häufiger.

Eine Subgruppenanalyse zur Studienphase Woche 52 bis Woche 104 bzw. Woche 16 bis Woche 104 wurde durchgeführt. Interaktionstests zur Studienphase Woche 52 bis Woche 104 sind im Folgenden dargestellt. Hinweise auf Interaktionen ließen sich bei Betrachtung der Subgruppeneffekte nicht bestätigen. Auf eine Darstellung der Subgruppenanalyse wird an dieser Stelle daher verzichtet. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52 bis 104)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
LAF237A2308 Woche 52 bis Woche 104	p-Wert Interaktionstest ^{a,b,c}
Subgruppenanalyse Alter (Alter < 65 Jahre bzw. Alter ≥ 65 Jahre)	0,4062
Subgruppenanalyse Geschlecht	0,1755
Subgruppenanalyse Krankheitsschwere (HbA1c ≤ 8 % bzw. HbA1c > 8 %)	0.8311
Subgruppenanalyse BMI (BMI < 30 bzw. BMI ≥ 30)	0,1207
(BMI < 35 bzw. BMI ≥ 35)	0,2889
Subgruppenanalyse Ethnie (Kaukasier, Asiate, Andere)	0,8119
<p>a: Basierend auf logistischem Regressionsmodell; Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>b: Sofern möglich wurden die Hypoglykämien auf Basis der ITT-Population neu errechnet, um die Betrachtung der HbA1c-Senkung und der Hypoglykämierate auf Basis der selben Population zu ermöglichen. Daraus ergeben sich Abweichungen zum Studienbericht</p> <p>c: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen</p>	

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.

Nicht zutreffend. Eine Subgruppenanalyse wurde in den weiteren relevanten Studien nicht durchgeführt, da aufgrund der ohnehin geringen Fallzahl der Studien keine aussagekräftigen Daten zu erwarten waren. Eine Meta-Analyse konnte daher nicht durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	Mittlere Änderung im SF-36 ^a PCS (Validierung: Brazier et al., 1992(61)) über 104 Wochen Mittlere Änderung im SF-36 ^a MCS (Validierung: Brazier et al., 1992(61)) über 104 Wochen Mittlere Änderung im WPAI-GH ^b prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit aufgrund gesundheitlicher Probleme (Validierung: Reilly et al., 1993(64)) über 104 Wochen Mittlere Änderung der DSC-r (Grootenhuis et al., 1994(65)) über 104 Wochen
<p>a: Der SF-36 ist ein vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen mit 36 individuellen Items zum allgemeinen Gesundheitszustand, Beeinträchtigung durch die Erkrankung und Benefit durch die Behandlung. Die Items können zu 8 Skalen bzw. 2 Summenwerten zusammengefasst werden. In der Studie LAF237A2308 wurde die Änderung in den beiden Summenwerte analysiert. Hierbei können Werte zwischen 0 (schlechteste Gesundheit) und 100 (beste Gesundheit) erreicht werden.</p> <p>b: Der WPAI-GH misst die Auswirkungen der Behandlung auf die arbeitsbezogenen und anderen regulären Aktivitäten der Patienten. In der Studie LAF237A2308 wurde die Änderung der Skala prozentuale Gesamtbeeinträchtigung der Arbeit (reicht von 0-100) analysiert. Höhere Werte spiegeln eine größere Beeinträchtigung bzw. geringere Produktivität wider.</p> <p>c: Der DSC-r misst die empfundene Krankheitslast der physischen und psychischen Symptome, die im Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2 und den damit verbundenen Komplikationen entstehen. Pro Dimension sowie in der Gesamtpunktzahl wird die Ausprägung der Beeinträchtigung auf einer Skala von 1 (gar keine) bis 5 (extrem) angegeben (Boye et al., 2006 (66)).</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308						
SF-36	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
WPAI-GH	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
DSC-r	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie LAF237A2308 wird für alle 3 Fragebögen insgesamt jeweils als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip jeweils adäquat umgesetzt wurde und jeweils keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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.

Eine Subgruppenanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durchgeführt (eine Analyse für den Zeitraum Woche 16 bis Woche 104 war nicht möglich da zu Woche 16 keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst wurden). Hinweise auf Interaktionen waren nicht konsistent und ließen sich bei Betrachtung der Subgruppeneffekte entweder nicht bestätigen oder werden als nicht bedeutsam eingeschätzt. Auf eine Darstellung der Subgruppenanalyse wird an dieser Stelle daher verzichtet. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)			
LAF237A2308	p-Wert Interaktionstest^{a,b,c}			
bis Woche 104	SF-36 PCS	SF-36 MCS	WPAI-GH	DSC-r
Subgruppenanalyse Alter (Alter < 65 Jahre bzw. Alter ≥ 65 Jahre)	0,464	0,686	0,020	0,127
Subgruppenanalyse Geschlecht	0,869	0,198	0,784	0,135
Subgruppenanalyse Krankheitsschwere (HbA1c ≤ 8 % bzw. HbA1c > 8 %)	0,626	0,416	0,337	0,843
Subgruppenanalyse BMI (BMI < 30 bzw. BMI ≥ 30 bzw. BMI ≥ 35)	0,234	0,076	0,231	0,393
Subgruppenanalyse Ethnie (Kaukasier, Asiate, Andere)	0,812	0,799	0,080	0,640
LAF237A2308	p-Wert Interaktionstest^{a,b,c}			
Woche 52 bis Woche 104	SF-36 PCS	SF-36 MCS	WPAI-GH	DSC-r
Subgruppenanalyse Alter (Alter < 65 Jahre bzw. Alter ≥ 65 Jahre)	0,795	0,947	0,131	0,367
Subgruppenanalyse Geschlecht	0,139	0,726	0,498	0,380
Subgruppenanalyse Krankheitsschwere (HbA1c ≤ 8 % bzw. HbA1c > 8 %)	0,662	0,423	0,287	0,673
Subgruppenanalyse BMI (BMI < 30 bzw. BMI ≥ 30 bzw. BMI ≥ 35)	0,411	0,256	0,195	0,948
Subgruppenanalyse Ethnie (Kaukasier, Asiate, Andere)	0,848	0,793	0,054	0,069
<p>a: Interaktionstests resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und gepooltem Zentrum als Faktor und Gewicht zur Baseline als Kovariaten und Behandlung*Subgruppen-Interaktion)</p> <p>b: Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>c: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-H zu finden.</p>				

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.

Nicht zutreffend. Eine Subgruppenanalyse wurde in den weiteren relevanten Studien nicht durchgeführt, da aufgrund der ohnehin geringen Fallzahl der Studien keine aussagekräftigen Daten zu erwarten waren. Eine Meta-Analyse konnte daher nicht durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.5 Therapiezufriedenheit – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	Mittlere Änderung in der Statusversion des DTSQ (DTSQ-s) ^a (Bradley et al., 2007 (67), Validierung Bradley & Lewis, 1990(68)) über 104 Wochen.
a: Der DTSQ misst die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer aktuellen Diabetes-Therapie. Der Summenwert des DTQS-s bewegt sich zwischen -36 (niedrigstmögliche Therapiezufriedenheit) und +36 (höchstmögliche Therapiezufriedenheit); der Summenwert des DTQS-c bewegt sich zwischen -18 (niedrigstmögliche Therapiezufriedenheit) und + 18 (höchstmögliche Therapiezufriedenheit).	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308						
DTSQ-s	niedrig	ja	ja	nein	nein	Niedrig
DTSQ-c	niedrig	ja	ja	nein	nein	Niedrig
Berichtete wird der DTSQ-s; der DTSQ-c fließt als Kovariate ein						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapiezufriedenheit in der Studie LAF237A2308 wird für beide Punktwerte insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber jeweils verblindet war, das ITT-Prinzip jeweils adäquat umgesetzt wurde und jeweils keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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.

Eine Subgruppenanalyse zum Endpunkt Therapiezufriedenheit wurde durchgeführt (eine Analyse für den Zeitraum Woche 16 bis Woche 104 war nicht möglich, da zu Woche 16 keine Daten zur Therapiezufriedenheit erfasst wurden). Hinweise auf Interaktionen werden als nicht bedeutsam eingeschätzt. Auf eine Darstellung der Subgruppenanalyse wird an dieser Stelle daher verzichtet. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
LAF237A2308 bis Woche 104	p-Wert Interaktionstest ^{a,b,c} DTSQ-s
Subgruppenanalyse Alter (Alter < 65 Jahre bzw. Alter ≥ 65 Jahre)	0,100
Subgruppenanalyse Geschlecht	0,003
Subgruppenanalyse Krankheitsschwere (HbA1c ≤ 8 % bzw. HbA1c > 8 %)	0,862
Subgruppenanalyse BMI (BMI < 30 bzw. BMI ≥ 30 bzw. BMI ≥ 35)	0,917
Subgruppenanalyse Ethnie (Kaukasier, Asiate, Andere)	0,803
LAF237A2308 Woche 52 bis Woche 104	p-Wert Interaktionstest ^{a,b,c} DTSQ-s
Subgruppenanalyse Alter (Alter < 65 Jahre bzw. Alter ≥ 65 Jahre)	0,998
Subgruppenanalyse Geschlecht	0,025
Subgruppenanalyse Krankheitsschwere (HbA1c ≤ 8 % bzw. HbA1c > 8 %)	0,278
Subgruppenanalyse BMI (BMI < 30 bzw. BMI ≥ 30 bzw. BMI ≥ 35)	0,415
Subgruppenanalyse Ethnie (Kaukasier, Asiate, Andere)	0,796
<p>a: Interaktionstests resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und gepooltem Zentrum als Faktor und Gewicht zur Baseline als Kovariaten und Behandlung*Subgruppen-Interaktion)</p> <p>b: Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>c: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-H zu finden.</p>	

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.

Nicht zutreffend. Eine Subgruppenanalyse wurde in den weiteren relevanten Studien nicht durchgeführt, da aufgrund der ohnehin geringen Fallzahl der Studien keine aussagekräftigen Daten zu erwarten waren. Eine Meta-Analyse konnte daher nicht durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.6 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 4-55: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang

Studie	Operationalisierung
LAF237A2308	Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung, die zum Absetzen der Studienmedikation führten. Absolute und relative Anzahl an Todesfällen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A2308	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie LAF237A2308 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Alter < 65 Jahre (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 1.165	n = 1.151		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	971 (83,3)	994 (86,4)	0,97 [0,94; 1,00]	0,08
Schwerwiegenden UE	159 (13,6)	176 (15,3)	0,89 [0,73; 1,09]	0,25
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	76 (6,5)	108 (9,4)	0,70 [0,53; 0,93]	0,01
Todesfälle	3 (0,3)	6 (0,5)	0,49 [0,12; 1,95]	0,31
Alter ≥ 65 Jahre (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 388	n = 395		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	321 (82,7)	341 (86,3)	0,96 [0,90; 1,02]	0,18
Schwerwiegenden UE	77 (19,8)	77 (19,5)	1,02 [0,77; 1,35]	0,89
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	54 (13,9)	58 (14,7)	0,95 [0,67; 1,34]	0,77
Todesfälle	4 (1,0)	0 (0,0)		
Interaktionstest^d	p = 0,72			
Geschlecht: männlich (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 823	n = 830		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	680 (82,6)	722 (87,0)	0,95 [0,91; 0,99]	0,01
Schwerwiegenden UE	128 (15,6)	143 (17,2)	0,90 [0,72; 1,12]	0,34
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	70 (8,5)	98 (11,8)	0,72 [0,54; 0,96]	0,03
Todesfälle	4 (0,5)	6 (0,7)	0,67 [0,19; 2,37]	0,53
Geschlecht: weiblich (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 730	n = 716		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	612 (83,8)	613 (85,6)	0,98 [0,94; 1,02]	0,37
Schwerwiegenden UE	108 (14,8)	110 (15,4)	0,96 [0,75; 1,23]	0,74
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	60 (8,2)	68 (9,5)	0,87 [0,62; 1,21]	0,41
Todesfälle	3 (0,4)	0 (0,0)		
Interaktionstest^d	p = 0,66			
Schweregrad: HbA1c ≤ 8 % (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 1.345	n = 1.333		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	1.123 (83,5)	1.150 (86,3)	0,97 [0,94; 1,00]	0,06
Schwerwiegenden UE	210 (15,6)	221 (16,6)	0,94 [0,79; 1,12]	0,48
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	113 (8,4)	151 (11,3)	0,74 [0,59; 0,93]	0,01
Todesfälle	5 (0,4)	6 (0,5)	0,83 [0,25; 2,71]	0,76
Schweregrad: HbA1c > 8 % (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 208	n = 213		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	169 (81,3)	185 (86,9)	0,94 [0,86; 1,02]	0,15
Schwerwiegenden UE	26 (12,5)	32 (15,0)	0,83 [0,51; 1,34]	0,45
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	17 (8,2)	15 (7,0)	1,16 [0,60; 2,26]	0,66
Todesfälle	2 (1,0)	0 (0,0)		
Interaktionstest^d	p = 0,43			
BMI < 30 (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 623	n = 646		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	519 (83,3)	565 (87,5)	0,95 [0,91; 0,99]	0,03
Schwerwiegenden UE	90 (14,4)	93 (14,4)	1,00 [0,76; 1,31]	1,00
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	54 (8,7)	76 (11,8)	0,74 [0,53; 1,03]	0,07
Todesfälle	2 (0,3)	3 (0,5)	0,69 [0,12; 4,12]	0,68
BMI ≥ 30 (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 925	n = 893		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	768 (83,0)	764 (85,6)	0,97 [0,93; 1,01]	0,13
Schwerwiegenden UE	145 (15,7)	158 (17,7)	0,89 [0,72; 1,09]	0,27
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	75 (8,1)	88 (9,9)	0,82 [0,61; 1,10]	0,19
Todesfälle	5 (0,5)	3 (0,3)	1,61 [0,39; 6,72]	0,51
BMI ≥ 35 (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 429	n = 395		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	345 (80,4)	340 (86,1)	0,93 [0,87; 0,99]	0,02
Schwerwiegenden UE	66 (15,4)	68 (17,2)	0,89 [0,65; 1,21]	0,46
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	37 (8,6)	31 (7,8)	1,10 [0,70; 1,74]	0,68
Todesfälle	3 (0,7)	0 (0,0)		
Interaktionstest^{d,e}	p = 0,10			
Ethnische Gruppe: Kaukasier (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 1356	n = 1333		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A2308 nach 104 Wochen	Vildagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin	Risk Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	1110 (81,9)	1140 (85,5)	0,96 [0,93; 0,99]	0,02
Schwerwiegenden UE	218 (16,1)	221(16,6)	0,97 [0,82; 1,15]	0,73
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	117 (8,6)	148 (11,1)	0,78 [0,62; 0,98]	0,03
Todesfälle	7 (0,5)	5 (0,4)	1,38 [0,44; 4,34]	0,58
Ethnische Gruppe: Asiate (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 43	n = 46		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	41 (95,3)	43 (93,5)	1,02 [0,92; 1,13]	0,70
Schwerwiegenden UE	5 (11,6)	7 (15,2)	0,76 [0,26; 2,22]	0,62
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	8 (18,6)	5 (10,9)	1,71 [0,61; 4,82]	0,31
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		
Ethnische Gruppe: Andere (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 154	n = 167		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	141 (91,6)	152 (91,0)	1,01 [0,94; 1,08]	0,77
Schwerwiegenden UE	13 (8,4)	25 (15,0)	0,56 [0,30; 1,06]	0,07
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	5 (3,2)	13 (7,8)	0,42 [0,15; 1,15]	0,09
Todesfälle	0 (0,0)	1 (0,6)		
Interaktionstest^d p = 0,85				
<p>a: Auf die Darstellung des RR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab $< 0,05$ c: Unabhängig vom Gebrauch einer Notfallmedikation d: Basierend auf logistischem Regressionsmodell; Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab $< 0,2$; Beleg unterschiedlicher Effekte ab $< 0,05$ Ein Patient mit mehrfachen unerwünschten Ereignissen innerhalb eines primären Organsystems zählt nur einfach e: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$, $30 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 35 \text{ kg/m}^2$, $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-H zu finden.</p>				

Generell sind bei unadjustierten multiplen Tests bei Subgruppenanalysen rein zufällig signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen zu erwarten ($p < 0,05$). Eine ausschließliche Betrachtung der p-Werte kann irreführend sein.

Der Interaktionstest wurde auf Basis der „Patienten mit mind. 1 unerwünschten Ereignis“ durchgeführt. Ein eindeutiger Subgruppeneffekt war für die Kombination aus Vildagliptin + Metformin nicht erkennbar.

Lediglich in der Subgruppenauswertung nach BMI ist ein Hinweis auf eine Interaktion zu verzeichnen. Bei genauer Betrachtung sind die einzelnen Subgruppen zwar hinsichtlich der Signifikanz der Gruppenunterschiede inkonsistent, der Unterschied der RR und der oberen Grenze des KI-Intervalls ist aber marginal und scheint daher nicht relevant (100). Ein Subgruppeneffekt lässt sich damit nicht bestätigen. Grundsätzlich ist ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auszumachen. Patienten mit höherem Alter scheinen insgesamt häufiger schwerwiegende UE zu erfahren; die Zahl der Therapieabbrüche ist in dieser Altersgruppe ebenfalls höher. Diese Beobachtungen treffen aber auf beide Behandlungsgruppen gleichermaßen zu.

Eine Subgruppenanalyse zur Studienphase Woche 52 bis Woche 104 bzw. Woche 16 bis Woche 104 wurde durchgeführt. Es ist kein konsistenter Trend für eine Interaktion erkennbar. Auf eine Darstellung der Subgruppenanalyse wird an dieser Stelle daher verzichtet. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52 bis 104)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
LAF237A2308 Woche 52 bis Woche 104	p-Wert Interaktionstest ^{a,b}
Subgruppenanalyse Alter (Alter < 65 Jahre bzw. Alter ≥ 65 Jahre)	0,8336
Subgruppenanalyse Geschlecht	0,0599
Subgruppenanalyse Krankheitsschwere (HbA1c ≤ 8 % bzw. HbA1c > 8 %)	0,7850
Subgruppenanalyse BMI (BMI < 30 bzw. BMI ≥ 30)	0,8106
(BMI < 35 bzw. BMI ≥ 35)	0,4716
Subgruppenanalyse Ethnie (Kaukasier, Asiate, Andere)	0,9679
a: Basierend auf logistischem Regressionsmodell; Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05	
b: eine weitere Analyse zum Zeitraum Woche 16 bis 104 wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind Anhang 4-H zu entnehmen	

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.

Nicht zutreffend. Eine Subgruppenanalyse wurde in den weiteren relevanten Studien nicht durchgeführt, da aufgrund der ohnehin geringen Fallzahl der Studien keine aussagekräftigen Daten zu erwarten waren. Eine Meta-Analyse konnte daher nicht durchgeführt 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.

Medizinischer Nutzen zur Zweifachkombination mit Metformin

Der medizinische Nutzen von Vildagliptin wurde in mehreren großen placebokontrollierten Studien bestätigt, die schließlich zur Zulassung von Vildagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 führten.

Vildagliptin wie auch die anderen Vertreter der Klasse der DPP-4-Inhibitoren senken den HbA1c-Wert ohne damit einhergehender Gewichtszunahme oder Erhöhung des Hypoglykämierisikos (1) und weisen ein gutes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit auf (2). Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen treten unter Vildagliptin und Vergleichstherapie (Placebo und aktive Komparatoren) in ähnlicher Häufigkeit auf (69,1 %, 8,9 %, 5,7 %, und 0,4 %, vs. 69,0 %, 9,0 %, 6,4 % und 0,4 %). Arzneimittel-bedingte unerwünschte Ereignisse und bestätigte Hypoglykämien sind unter Vildagliptin seltener als unter den Komparatoren (15,7 % vs. 21,7% und 1,7 % vs. 5,8 %) (s. Meta-Analyse von Schweizer et al. (3)).

DPP-4-Inhibitoren erhöhen im Gegensatz zu anderen Substanzklassen wie Sulfonylharnstoffen das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen nicht (4;5). Aktuellen Meta-Analysen zufolge ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter DPP-4-Inhibitoren insgesamt, wie auch unter Vildagliptin im Speziellen, rund 50 % niedriger als unter anderen Behandlungen (6;7). Für Vildagliptin lässt sich aus einer gepoolten Analyse von Safety-Daten auf Basis adjudizierter Ereignisse aus 25 Studien mit einer Studiendauer bis zu 2 Jahren kein erhöhtes Risiko für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse erkennen (8). Die Methodik entspricht den Vorgaben der FDA zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit eines oralen Antidiabetikums (9). Gegenüber allen Komparatoren lag dabei das relative Risiko (RR) unter 1. Dies gilt für die Gesamtpopulation bei einmal täglicher Gabe (RR: 0,88; 95 %-

Konfidenzintervall (KI) [0,37; 2,11]) und bei zweimal täglicher Gabe (RR: 0,84; 95 %-KI [0,62; 1,14]) ebenso wie für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (RR: 0,78; 95 %-KI [0,51; 1,19]). Die obere Grenze des 95 %-KI der zweimal täglichen Gabe lag mit 1,14 unterhalb der von der FDA geforderten maximalen Grenze von 1,3. Auch bei älteren Patienten konnte kein signifikant erhöhtes Risiko unter Vildagliptin festgestellt werden (RR: 1,04; 95 %-KI [0,62; 1,73]) (8). Die Inzidenzen für akute Koronarsyndrome oder ein tödliches kardio-zerebrovaskuläres Ereignis waren unter Vildagliptin niedriger als unter Vergleichstherapie (8). Eine aktuelle Meta-Analyse konnte ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine reduzierte Gesamtmortalität unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Therapien zeigen. Für Vildagliptin lag die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei rund 40 % (RR: 0,61; 95 % KI [0,43; 0,86]; $p = 0,005$) (7).

Kombinationstherapie mit Vildagliptin/Metformin (A1):

- Gegenüber Metformin + Placebo war die Kombination aus Vildagliptin + Metformin in der Senkung des HbA1c-Wertes signifikant überlegen (Studie LAF237A2303: HbA1c-Veränderung als Differenz zu Placebo -1,10; SE = 0,14; 95 %-KI [-1,37; -0,84]; $p < 0,001$).
- Das Körpergewicht war unter Kombinationsbehandlung mit Vildagliptin + Metformin konstant. Patienten, die nur Metformin erhielten, verloren etwas an Gewicht (Studie LAF237A2303).
- Das Hypoglykämierisiko war unter Kombinationsbehandlung mit Vildagliptin + Metformin gegenüber Metformin alleine nicht erhöht. In beiden Gruppen traten jeweils nur bei einem Patienten Hypoglykämien auf. Keine der Hypoglykämien war dem Schweregrad 2 zuzuordnen (Studie LAF237A2303). Die Rate an unerwünschten Ereignissen lag unter der Kombination von Vildagliptin mit Metformin auf Placeboniveau (Studie LAF237A2303: Vildagliptin + Metformin 65,0 % vs. Metformin + Placebo 63,5 %).

Medizinischer Zusatznutzen zur Kombinationstherapie mit Vildagliptin/Metformin

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit Vildagliptin/Metformin (Zweifachkombination mit Metformin – A2) ist der Behandlung mit Glimepirid + Metformin hinsichtlich der folgenden Endpunkte überlegen:

- Während der Behandlung mit Glimepirid + Metformin war die Gesamtzahl der hypoglykämischen Ereignisse erhöht und mehr Patienten waren von Hypoglykämien betroffen als unter Vildagliptin + Metformin: RR insgesamt: 0,13 (95 %-KI: [0,09; 0,18],

$p < 0,001$), RR schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämien: **0,12 (95 %-KI: [0,08; 0,17]; $p < 0,001$)**, RR Hypoglykämien Grad 2: **0,12 (95 %-KI: [0,02; 0,99], $p = 0,045$)**. Bei der Unterteilung der Hypoglykämien nach ihrer Intensität (leicht, mittelschwer, schwer) wurden unter Vildagliptin + Metformin keine schweren Ereignisse beobachtet, während unter Glimepirid + Metformin 14 schwere Hypoglykämien auftraten. Bei ausschließlicher Betrachtung des zweiten Therapiejahres ist ein signifikant geringeres Hypoglykämierisiko unter Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin zu sehen (schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämien RR: **0,13; 95 %-KI: [0,07; 0,24]; $p < 0,001$**). Auch bei Patienten mit einer konstanten Glimepirid-Dosis von 2 mg über den gesamten Studienverlauf ist das Risiko für schwerwiegende bzw. signifikante Hypoglykämien unter Vildagliptin + Metformin signifikant niedriger als unter Glimepirid + Metformin (**RR: 0,17; 95 %-KI: [0,09; 0,32]; $p < 0,001$**). Das Ergebnis der Meta-Analyse belegt die Überlegenheit von Vildagliptin + Metformin hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien. Dieses Therapieregime führt also zu einer ähnlichen Senkung des HbA1c unter gleichzeitiger signifikanter Reduktion der Hypoglykämierate um 90 % (RR insgesamt: 0,10; 95 %-KI: [0,06; 0,16], $p < 0,001$).

- Nach 104 Wochen Therapie mit Glimepirid + Metformin nahmen die Patienten im Mittel über 1 kg an Körpergewicht zu, während die mit Vildagliptin + Metformin behandelten Patienten im Durchschnitt sogar etwas abnahmen: Veränderung des Körpergewichts als Differenz zur Kontrollgruppe: -1,45 kg (95 %-KI: [-1,74; -1,16], $p < 0,001$). Die Meta-Analyse ergab einen signifikanten Vorteil der Kombination Vildagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts: Veränderung des Körpergewichts als Differenz zur Kontrollgruppe: -2,22 kg (SE = 0,19; 95 %-KI: [-2,59; -1,85], $p < 0,001$).
- Während der Behandlung mit Vildagliptin + Metformin traten weniger unerwünschte Ereignisse als unter Glimepirid + Metformin auf. Insbesondere waren die Patienten signifikant seltener von relevanten unerwünschten Ereignissen wie Asthenie, Müdigkeit, Schwindel und Tremor als unter Glimepirid + Metformin betroffen. Dies spiegelt sich auch in signifikant weniger Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter Vildagliptin + Metformin wieder (8,4 % vs. 10,7 %; RR: 0,78; 95 %-KI: [0,63; 0,97]; $p = 0,03$). Die Meta-Analyse belegt die Überlegenheit der Kombination von Vildagliptin + Metformin gegenüber der Kombination von Glimepirid + Metformin. Das Risiko für unerwünschte Ereignisse ist um rund 20 % (RR: 0,82; 95 %-KI: [0,74; 0,9]; $p < 0,001$), das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse um rund 50 % (RR: 0,49; 95 %-KI: [0,27; 0,88]; $p = 0,02$) signifikant geringer.
- Hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes wurde kein relevanter Unterschied der Interventionen festgestellt.
- Hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Therapiezufriedenheit wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die Ergebnisse der

Subgruppenanalysen waren konsistent zu den Resultaten aus der Gesamtpopulation: es zeigte sich keine Interaktion hinsichtlich Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere.

4.3.1.4 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Vildagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin (A2)

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 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	HbA1c	Lebens- qualität	Therapie- zufriedenheit	Körper- gewicht	Hypogly- kämien	Unerwünschte Ereignisse
LAF237A23135	ja	nein	nein	ja	ja	ja

4.3.1.4.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.4.1.1 HbA1c – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von HbA1c

Studie	Operationalisierung
LAF237A23135	Die Bestimmung des HbA1c erfolgte mittels Ionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Mittlere Änderung des HbA1c von Baseline zu Woche 24.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A23135	niedrig	niedrig	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HbA1c in der Studie LAF237A23135 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-62: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen		
FAS ^a	n = 133	n = 134
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,78 (0,08)	8,80 (0,08)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,98 (0,09)	-0,35 (0,09)
Differenz (SE)	-0,63 (0,12)	
[95 %-KI]	[-0,86; -0,39]	
p ^b	<0,001	
a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Insulin-Typ und gepoolte Zentren als Faktoren und Baseline-HbA1c-Wert als Kovariate)		
b: Statistisch signifikant ab < 0,05		

In der Studie LAF237A23135 wurde die Überlegenheit von Vildagliptin 50 mg bid gegenüber Placebo in der Reduzierung des HbA1c nach 24 Wochen bei Patienten mit Typ 2-Diabetes,

die Basal-Insulin mit oder ohne begleitende Behandlung mit Metformin erhielten, untersucht. Alle Patienten waren mit Insulin + Metformin vorbehandelt. Die primäre Wirksamkeitsvariable wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells analysiert, das die Behandlungsgruppe, eine gepoolte Zentrumsvariable, das Metformin-Stratum und die Insulin-Strata als Klassifikationsvariablen und den Baseline-HbA1c als Kovariate enthielt.

Nach 24 Wochen Behandlung mit Vildagliptin + Insulin + Metformin zeigte sich eine fast dreimal so starke Senkung des HbA1c im Vergleich zu Insulin + Metformin (-0,98 vs. -0,35), was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen darstellt (Differenz: -0,63 mit 95 %-KI: [-0,86; -0,39], $p < 0,001$).

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.

Nicht zutreffend. Es liegt zu diesem Indikationsbereich nur ein RCT vor. Eine Meta-Analyse konnte deswegen nicht durchgeführt werden.

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.

4.3.1.4.1.2 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 4-63: Operationalisierung von Körpergewicht

Studie	Operationalisierung
LAF237A23135	Das Körpergewicht der Patienten wird in kg gemessen. Mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 24.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A23135	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Körpergewicht in der Studie LAF237A23135 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-65: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
	LAF237A23135 nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin
FAS^a	n = 134	n = 134
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	79,73 (1,47)	81,32 (1,5)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,17 (0,22)	-0,66 (0,22)
Differenz (SE)	0,83 (0,29)	
[95 %-KI]	[0,26; 1,40]	
p ^b	<0,001	
a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Insulin-Typ und gepoolte Zentren als Faktoren und Baseline-Körpergewicht-Wert als Kovariate)		
b: Statistisch signifikant ab < 0,05		

In der Studie LAF237A23135 zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlung mit Vildagliptin + Insulin + Metformin durchschnittlich eine leichte Körpergewichtszunahme um 0,17 kg. Im

gleichen Zeitraum nahmen die Patienten unter Insulin + Metformin durchschnittlich um 0,66 kg ab (Gruppenunterschied 0,83 kg mit 95 %-KI: [0,26; 1,40], $p < 0,001$).

Betrachtet man den Anteil an Patienten, die während des Studienzeitraums 5 % und mehr an Körpergewicht zugenommen haben, war der Anteil an Patienten mit dieser klinisch relevanten Gewichtszunahme in beiden Gruppen gleich mit jeweils 6 Patienten (2,7 % vs. 2,8 %, $p = 0,955$) (100).

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.

Nicht zutreffend. Es liegt zu diesem Indikationsbereich nur ein RCT vor. Eine Meta-Analyse konnte deswegen nicht durchgeführt werden.

4.3.1.4.1.3 Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
LAF237A23135	<p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung nach Schweregrad (Grad 1, Grad 2, vermuteter Grad 2)^a.</p> <p>Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung nach Intensität (leicht, mittelschwer, schwer).</p>
<p>a: Hypoglykämien vom Grad 1 sind Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln falls nötig. Hypoglykämien vom Grad 2 sind Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt. Vermutete Grad 2 Hypoglykämien sind Hypoglykämien, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt, jedoch ohne Vorliegen eines Plasmaglukose-Wertes. Grad 2 und vermutete Grad 2 Hypoglykämien sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A23135	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien in der Studie LAF237A23135 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-68: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	Risk Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
FAS – n (%)	n = 136	n = 135		
Anzahl				
Hypoglykämischer Ereignisse ^a	42	31		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	10 (7,4)	11 (8,1)	0,90 [0,40; 2,05]	0,80
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	10 (7,4)	10 (7,4)	0,99 [0,43; 2,30]	0,98
Grad 2	1 (0,7)	1 (0,7)	0,99 [0,06; 15,67]	0,99
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	1 (0,7)		
nach Intensität ^b				
Leicht	10 (7,4)	10 (7,4)	0,99 [0,43; 2,30]	0,98
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	1 (0,7)	2 (1,5)	0,50 [0,05; 5,45]	0,57
a: Hypoglykämische Ereignisse vor Einsatz einer Notfallmedikation				
b: Das Ereignis wurde anhand des schwerwiegendsten Symptoms bewertet				
c: Auf die Darstellung des RR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.				
d: Statistisch signifikant ab <0,05				

Trotz signifikant stärkerer Senkung des HbA1c-Wertes unter Therapie mit Vildagliptin + Insulin + Metformin war der Anteil an Patienten mit Hypoglykämien in beiden Behandlungsgruppen (ausschließlich die Metformin-behandelten Patienten werden hier bewertet) ähnlich. Hypoglykämien des Grad 2 oder vermuteten Grad 2 traten nur bei einzelnen Patienten auf.

Insgesamt waren 7,4 % der Patienten unter Vildagliptin + Insulin + Metformin und 8,1 % der Patienten unter Insulin + Metformin von hypoglykämischen Ereignissen betroffen. Die Inzidenz von Hypoglykämien war folglich höher unter der Behandlung mit Insulin + Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Vildagliptin + Insulin + Metformin. Daraus ergibt sich eine RR von 0,90 (95 %-KI: [0,40; 2,05]) und somit kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (p = 0,80). Die Inzidenz von Hypoglykämien mit Schweregrad 2 bzw. Hypoglykämien von schwerer Intensität war in beiden Gruppen gering (je < 2 %).

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.

Nicht zutreffend. Es liegt zu diesem Indikationsbereich nur ein RCT vor. Eine Meta-Analyse konnte deswegen nicht durchgeführt werden.

4.3.1.4.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LAF237A23135 nicht erfasst.

4.3.1.4.1.5 Therapiezufriedenheit – RCT

Die Therapiezufriedenheit wurde in der Studie LAF237A23135 nicht erfasst.

4.3.1.4.1.6 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 4-69: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
LAF237A23135	Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung, die zum Absetzen der Studienmedikation führten. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit relevanten ^a unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Todesfällen.
a: Als relevante unerwünschte Ereignisse sind basierend auf der Fachinformation zu Vildagliptin (104) Asthenie, Arthralgie, Kopfschmerzen, Leberfunktionsstörungen, Müdigkeit, Schwindel, Tremor und Pankreatitis definiert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A23135	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie LAF237A23135 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)			
	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	RR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Sicherheitspopulation – n (%)	n = 138	n = 137		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	85 (61,6)	70 (51,1)	1,21 [0,98; 1,49]	0,08
schwerwiegenden UE	5 (3,6)	9 (6,6)	0,55 [0,19; 1,60]	0,27
Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE	6 (4,3)	5 (3,6)	1,19 [0,37; 3,81]	0,77
Todesfälle	0 (0,0)	1 (0,7)		
Anzahl Patienten mit relevanten UE				
Asthenie	5 (3,6)	7 (5,1)	0,71 [0,23; 2,18]	0,55
Arthralgie	1 (0,7)	2 (1,5)	0,50 [0,05; 5,45]	0,57
Kopfschmerzen	6 (4,3)	2 (1,5)	2,98 [0,61; 14,51]	0,18
Leberfunktionsstörungen	1 (0,7)	1 (0,7)	0,99 [0,06; 15,67]	0,99
Müdigkeit	3 (2,2)	5 (3,6)	0,60 [0,15; 2,46]	0,48
Schwindel	11 (8,0)	15 (10,9)	0,73 [0,35; 1,53]	0,41
Tremor	11 (8,0)	8 (5,8)	1,37 [0,57; 3,30]	0,48
Pankreatitis	0 (0,0)	0 (0,0)		
a: Auf die Darstellung des RR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.				
b: Statistisch signifikant ab < 0,05				
c: Unabhängig vom Gebrauch einer Notfallmedikation				
Ein Patient mit mehrfachen unerwünschten Ereignissen innerhalb eines primären Organsystems zählt nur einfach.				

In der Studie LAF237A23135 war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen bei Patienten unter Vildagliptin + Insulin + Metformin höher als bei Patienten unter Insulin + Metformin (61,6% vs. 51,1%, RR: 1,21 mit 95 %-KI: [0,98; 1,49]). Patienten unter Vildagliptin + Metformin waren seltener von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen als Patienten unter Placebo + Metformin (3,6 % vs. 6,6 %; RR: 0,55 mit 95 %-KI: [0,19; 1,60]). 6 (4,3 %) der Patienten unter Vildagliptin + Metformin brachen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Demgegenüber brachen 5 (3,6 %) der Patienten unter Placebo + Metformin die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab (RR: 1,19 mit 95 %-KI: [0,37; 3,81]). Die Inzidenz relevanter unerwünschter Ereignisse wie Asthenie, Arthralgie, Kopfschmerzen, Leberfunktionsstörungen, Müdigkeit, Schwindel und Tremor war unter beiden Behandlungen ähnlich. Es traten keine Fälle von Pankreatitis auf. Aus einer

gepoolten Auswertung aus Phase II und III Daten (111) wie auch tierexperimentell lässt sich kein Signal für ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko erkennen (112). Die Rate an Spontanberichten liegt bei 0,1/1000 Patientenjahren, in der Literatur wird für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhter Wert von ungefähr 0,4/1000 Jahren angegeben (113). Die Zahl der Spontanberichte liefert somit ebenfalls keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko (114).

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.

Nicht zutreffend. Es liegt zu diesem Indikationsbereich nur ein RCT vor. Eine Meta-Analyse konnte deswegen nicht durchgeführt werden.

4.3.1.4.2 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 4.3.1.3.1.1.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

4.3.1.4.2.1 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 4-72: Operationalisierung von HbA1c

Studie	Operationalisierung
LAF237A23135	Die Bestimmung des HbA1c erfolgte mittels Ionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Mittlere Änderung des HbA1c von Baseline zu Woche 24.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HbA1c in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A23135	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HbA1c in der Studie LAF237A23135 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-74: Ergebnisse für HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin)	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo
Alter < 65 Jahre (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 94	n = 92
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,86 (0,09)	8,91 (0,11)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,95 (0,11)	-0,32 (0,11)
Differenz (SE)	-0,63 (0,14)	
[95 %-KI]	[-0,91; -0,35]	
p ^b	<0,001	
Alter ≥ 65 Jahre (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 39	n = 42
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,59 (0,16)	8,57 (0,11)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-1,06 (0,17)	-0,43 (0,16)
Differenz (SE)	-0,63 (0,22)	
[95 %-KI]	[-1,06; -0,20]	
p ^b	<0,001	
Interaktionstest^b	p = 1,00	
Geschlecht: männlich (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 61	n = 70
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,78 (0,12)	8,85 (0,12)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,99 (0,13)	-0,33 (0,12)
Differenz (SE)	-0,66 (0,17)	
[95 %-KI]	[-1,00; -0,33]	
p ^b	<0,001	
Geschlecht: weiblich (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 72	n = 64
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,79 (0,11)	8,75 (0,11)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,97 (0,12)	-0,38 (0,13)
Differenz (SE)	-0,59 (0,17)	
[95 %-KI]	[-0,92; -0,26]	
p ^b	<0,001	
Interaktionstest^b	p = 0,76	

Studie	Behandlungsgruppen	
	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin)		
Schweregrad: HbA1c ≤ 8 % (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 30	n = 34
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	7,64 (0,04)	7,75 (0,04)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,78 (0,21)	-0,43 (0,19)
Differenz (SE)		-0,35 (0,25)
[95 %-KI]		[-0,84; 0,14]
p ^b		0,16
Schweregrad: HbA1c > 8 % (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 103	n = 100
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	9,12 (0,08)	9,16 (0,08)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-1,03 (0,10)	-0,32 (0,11)
Differenz (SE)		-0,71 (0,14)
[95 %-KI]		[-0,98; -0,44]
p ^b		<0,001
Interaktionstest^b		p = 0,20
BMI < 30 (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 74	n = 77
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,77 (0,11)	8,77 (0,10)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-1,00 (0,12)	-0,33 (0,12)
Differenz (SE)		-0,68 (0,16)
[95 %-KI]		[-0,99; -0,36]
p ^b		<0,001
BMI ≥ 30 (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 59	n = 57
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,80 (0,13)	8,85 (0,13)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,95 (0,14)	-0,38 (0,14)
Differenz (SE)		-0,57 (0,18)
[95 %-KI]		[-0,93; -0,21]
p ^b		<0,001
BMI ≥ 35 (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 17	n = 20
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,71 (0,22)	8,81 (0,26)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,36 (0,24)	-0,66 (0,22)
Differenz (SE)		0,30 (0,32)

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin)	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo
[95 %-KI]	[-0,33; 0,93]	
p ^b	0,36	
Interaktionstest^{b,d}	p = 0,01	
Ethnische Gruppe: Kaukasier (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 70	n = 75
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,64 (0,11)	8,60 (0,10)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,97 (0,35)	-0,59 (0,35)
Differenz (SE)	-0,38 (0,16)	
[95 %-KI]	[-0,70; -0,06]	
p ^b	0,02	
Ethnische Gruppe: Asiate (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 51	n = 51
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	8,83 (0,12)	9,00 (0,14)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-0,94 (0,42)	-0,08 (0,42)
Differenz (SE)	-0,86 (0,19)	
[95 %-KI]	[-1,24; -0,48]	
p ^b	<0,001	
Ethnische Gruppe: Andere (a priori definiert)		
FAS ^a	n = 12	n = 8
Mittlerer HbA1c zur Baseline (%) (SE)	9,45 (0,30)	9,46 (0,30)
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SE)	-1,35 (0,42)	-0,06 (0,48)
Differenz (SE)	-1,29 (0,45)	
[95 %-KI]	[-2,17; -0,41]	
p ^b	<0,001	
Interaktionstest^c	p = 0,05	
<p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle, p-Werte und Interaktionstests resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Insulin-Typ, gepooltem Zentrum und Subgruppenmerkmal als Faktor und HbA1c zur Baseline als Kovariate und Behandlung*Subgruppen-Interaktion)</p> <p>b: Zeigt Überlegenheit bei einem Signifikanzniveau von < 0,05</p> <p>c: Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>d: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-I zu finden.</p>		

Generell sind bei unadjustierten multiplen Tests bei Subgruppenanalysen rein zufällig signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen zu erwarten ($p < 0,05$). Eine ausschließliche Betrachtung der p-Werte kann irreführend sein.

Ein eindeutiger Subgruppeneffekt hinsichtlich der HbA1c-Senkung war für die Kombination aus Vildagliptin + Metformin + Insulin nicht erkennbar.

Hinsichtlich der Veränderung des HbA1c war Vildagliptin + Insulin + Metformin in den Subgruppen (Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere) jeweils der Behandlung mit Insulin + Metformin überlegen, was sich in einer signifikanten Abnahme des HbA1c zeigte. Unter Vildagliptin + Insulin + Metformin nahm der HbA1c unabhängig von Alter oder Geschlecht im Durchschnitt 2,5- bis 3-mal stärker ab als unter Insulin + Metformin.

In der Subgruppenauswertung nach HbA1c zu Studienbeginn zeigten sich eine stärkere Abnahme in der Subgruppe der Patienten mit einem Baseline-HbA1c von $> 8\%$, während die Veränderung im HbA1c in der Subgruppe der Patienten mit einem Baseline-Wert $\leq 8\%$ in beiden Behandlungsgruppen geringer ausgeprägt war. Der Interaktionstest war nicht signifikant.

Einen Hinweis auf Interaktion liefert der Test in der Subgruppe nach BMI. Dieser ist nicht klar interpretierbar. Die Vildagliptin-Kombination ist auch in der Gruppe BMI > 35 wirksam, der Behandlungsunterschied aber geringer als in der Gruppe BMI < 30 . Der Effekt kommt zum einen durch eine weniger ausgeprägte HbA1c-Senkung unter Vildagliptin-Kombination in der Subgruppe mit einem BMI > 35 zustande, zum anderen durch eine fehlenden Senkung des HbA1c in der Kontrollgruppe in der Subgruppe der Patienten mit einem BMI < 30 . Zudem ist die Fallzahl in der Gruppe > 35 recht gering, was zusammen mit dem etwas geringeren wenn auch gleich gerichteten Unterschied möglicherweise eine Signifikanz verhindert. Ein konsistenter Effekt ist damit nicht erkennbar. Ein Subgruppeneffekt ist daher nicht wahrscheinlich.

Einen weiteren Hinweis ist im Interaktionstest zur Subgruppenauswertung nach Ethnie zu erkennen. Da sich in allen Gruppen ein signifikanter Behandlungsunterschied zu Vildagliptin zeigt, ist ein Subgruppeneffekt nicht wahrscheinlich. Die Patientenzahl in der dritten Subgruppe „Andere“ ist allerdings sehr niedrig und der Vergleich daher kaum aussagekräftig.

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.

Nicht zutreffend. Es liegt zu diesem Indikationsbereich nur ein RCT vor. Eine Meta-Analyse konnte deswegen nicht durchgeführt werden.

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.

4.3.1.4.2 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 4-75: Operationalisierung von Körpergewicht

Studie	Operationalisierung
LAF237A23135	Das Körpergewicht der Patienten wird in kg gemessen. Mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 104.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A23135	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Körpergewicht in der Studie LAF237A23135 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als

„niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-77: Ergebnisse für Körpergewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen	
	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen		
Alter < 65 Jahre (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 95	n = 92
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	79,34 (1,78)	79,70 (1,87)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,30 (0,25)	-0,63 (0,26)
Differenz (SE)	0,93 (0,35)	
[95 %-KI]	[0,26; 1,61]	
p ^b	0,01	
Alter ≥ 65 Jahre (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 39	n = 42
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	80,69 (2,65)	84,86 (2,43)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,20 (0,41)	-0,76 (0,39)
Differenz (SE)	0,56 (0,53)	
[95 %-KI]	[-0,47; 1,60]	
p ^b	0,29	
Interaktionstest^c	p = 0,56	
Geschlecht: männlich (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 62	n = 70
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	85,81 (2,31)	86,25 (2,15)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,16 (0,32)	-0,71 (0,30)
Differenz (SE)	0,55 (0,41)	
[95 %-KI]	[-0,26; 1,36]	
p ^b	0,18	

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo
Geschlecht: weiblich (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 72	n = 64
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	74,50 (1,67)	75,92 (1,90)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,49 (0,30)	-0,59 (0,32)
Differenz (SE)	1,08 (0,41)	
[95 %-KI]	[0,29; 1,87]	
p ^b	0,01	
Interaktionstest^c	p = 0,36	
Schweregrad: HbA1c ≤ 8 % (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 31	n = 34
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	83,06 (3,06)	84,03 (2,99)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,07 (0,45)	-0,44 (0,42)
Differenz (SE)	0,37 (0,59)	
[95 %-KI]	[-0,79; 1,54]	
p ^b	0,53	
Schweregrad: HbA1c > 8 % (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 103	n = 100
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	78,73 (1,68)	80,40 (1,74)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,24 (0,25)	-0,74 (0,25)
Differenz (SE)	0,98 (0,33)	
[95 %-KI]	[0,32; 1,63]	
p ^b	<0,001	
Interaktionstest^c	p = 0,37	
BMI < 30 (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 74	n = 77
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	68,61 (1,16)	71,61 (1,42)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,00 (0,32)	-0,71 (0,30)
Differenz (SE)	0,71 (0,39)	
[95 %-KI]	[-0,06; 1,47]	
p ^b	0,07	

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo
BMI \geq 30 (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 60	n = 57
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	93,45 (1,76)	94,44 (1,90)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,40 (0,36)	-0,56 (0,37)
Differenz (SE)	0,96 (0,44)	
[95 %-KI]	[0,10; 1,83]	
p ^b	0,03	
BMI \geq 35 (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 17	n = 20
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	103,88 (3,60)	102,25 (2,92)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,72 (0,63)	-0,83 (0,58)
Differenz (SE)	1,55 (0,79)	
[95 %-KI]	[0,00; 3,09]	
p ^b	0,05	
Interaktionstest^{c,d}	p = 0,61	
Ethnische Gruppe: Kaukasier (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 71	n = 75
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	89,72 (1,81)	90,71 (1,69)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	0,34 (0,84)	-0,38 (0,84)
Differenz (SE)	0,72 (0,39)	
[95 %-KI]	[-0,05; 1,49]	
p ^b	0,07	
Ethnische Gruppe: Asiate (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 51	n = 51
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	67,47 (1,29)	69,17 (1,83)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	-0,27 (1,02)	-1,08 (1,02)
Differenz (SE)	0,81 (0,47)	
[95 %-KI]	[-0,11; 1,73]	
p ^b	0,08	

Studie	Behandlungsgruppen	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo
Ethnische Gruppe: Andere (post-hoc definiert)		
FAS ^a	n = 12	n = 8
Mittleres Körpergewicht zur Baseline (kg) (SE)	72,73 (4,61)	70,74 (3,86)
Mittlere Änderung des Körpergewichts (kg) (SE)	1,68 (1,03)	0,15 (1,17)
Differenz (SE)	1,53 (1,09)	
[95 %-KI]	[-0,60; 3,67]	
p ^b	0,16	
Interaktionstest^c	p = 0,78	
<p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle, p-Werte und Interaktionstests resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung, Insulin-Typ, gepooltem Zentrum und Subgruppenmerkmal als Faktor und Körpergewicht zur Baseline als Kovariate und Behandlung*Subgruppen-Interaktion)</p> <p>b: Zeigt Überlegenheit bei einem Signifikanzniveau von < 0,05.</p> <p>c: Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>d: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-I zu finden.</p>		

Die in der Gesamtpopulation beobachtete Tendenz zu einer leichten Gewichtszunahme unter Vildagliptin + Insulin + Metformin konnte auch in den meisten Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, BMI und Ethnie beobachtet werden. Bei älteren Patienten, männlichen Patienten und Patienten der ethnischen Gruppe der Asiaten war unter Vildagliptin + Insulin + Metformin eine Gewichtsreduktion zu beobachten. Interaktionen zwischen Subgruppen und der Behandlung wurden nicht festgestellt, die Interaktionstests waren nicht signifikant.

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.

Nicht zutreffend. Es liegt zu diesem Indikationsbereich nur ein RCT vor. Eine Meta-Analyse konnte deswegen nicht durchgeführt werden.

4.3.1.4.2.3 Patienten mit Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Patienten mit Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
LAF237A23135	Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung nach Schweregrad (Grad 1, Grad 2, vermuteter Grad 2). Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während der doppelblinden Behandlung nach Intensität (leicht, mittelschwer, schwer).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A23135	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien in der Studie LAF237A23135 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-80: Ergebnisse für Patienten mit Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	RR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Alter < 65 Jahre (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	96	93		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	28	19		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	6 (6,3)	8 (8,6)	0,73 [0,26; 2,02]	0,55
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	6 (6,3)	7 (7,5)	0,83 [0,29; 2,38]	0,73
Grad 2	0 (0,0)	1 (1,1)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
nach Intensität ^b				
Leicht	6 (6,3)	7 (7,5)	0,83 [0,29; 2,38]	0,73
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	0 (0,0)	1 (1,1)		
Alter ≥ 65 Jahre (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	40	42		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	14	12		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	4 (10,0)	3 (7,1)	1,40 [0,33; 5,87]	0,65
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	4 (10,0)	3 (7,1)	1,40 [0,33; 5,87]	0,65
Grad 2	1 (2,5)	0 (0,0)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	1 (2,4)		
nach Intensität ^b				
Leicht	4 (10,0)	3 (7,1)	1,40 [0,33; 5,87]	0,65
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	RR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Schwer	1 (2,5)	1 (2,4)	1,05 [0,07; 16,23]	0,97
Interaktionstest^c	p = 0,46			
Geschlecht: männlich (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	62	71		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	19	22		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	6 (9,7)	6 (8,5)	1,15 [0,39; 3,38]	0,80
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	6 (9,7)	5 (7,0)	1,37 [0,44; 4,27]	0,59
Grad 2	0 (0,0)	1 (1,4)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	1 (1,4)		
nach Intensität ^b				
Leicht	6 (9,7)	5 (7,0)	1,37 [0,44; 4,27]	0,59
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	0 (0,0)	2 (2,8)		
Geschlecht: weiblich (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	74	64		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	23	9		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	4 (5,4)	5 (7,8)	0,69 [0,19; 2,46]	0,57
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	4 (5,4)	5 (7,8)	0,69 [0,19; 2,46]	0,57
Grad 2	1 (1,4)	0 (0,0)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
nach Intensität ^b				
Leicht	4 (5,4)	5 (7,8)	0,69 [0,19; 2,46]	0,57
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	1 (1,4)	0 (0,0)		
Interaktionstest^c	p = 0,62			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	RR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Schweregrad: HbA1c ≤ 8 % (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	31	34		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	16	5		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	4 (12,9)	2 (5,9)	2,19 [0,43; 11,13]	0,34
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	4 (12,9)	2 (5,9)	2,19 [0,43; 11,13]	0,34
Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
nach Intensität				
Leicht	4 (12,9)	2 (5,9)	2,19 [0,43; 11,13]	0,34
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schweregrad: HbA1c > 8 % (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	105	101		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	26	26		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis ^a	6 (5,7)	9 (8,9)	0,64 [0,24; 1,73]	0,38
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	6 (5,7)	8 (7,9)	0,72 [0,26; 2,00]	0,53
Grad 2	1 (1,0)	1 (1,0)	0,96 [0,06; 15,14]	0,98
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	1 (1,0)		
nach Intensität				
Leicht	6 (5,7)	8 (7,9)	0,72 [0,26; 2,00]	0,53
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	1 (1,0)	2 (2,0)	0,48 [0,04; 5,21]	0,55
Interaktionstest^c		p = 0,29		
BMI < 30 (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	75	77		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	25	12		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	RR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	8 (10,7)	7 (9,1)	1,17 [0,45; 3,07]	0,75
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	8 (10,7)	6 (7,8)	1,37 [0,50; 3,76]	0,54
Grad 2	1 (1,3)	1 (1,3)	1,03 [0,07; 16,17]	0,98
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
nach Intensität ^b				
Leicht	8 (10,7)	6 (7,8)	1,37 [0,50; 3,76]	0,54
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	1 (1,3)	1 (1,3)	1,03 [0,07; 16,17]	0,98
BMI ≥ 30 (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	61	58		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	17	19		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	2 (3,3)	4 (6,9)	0,48 [0,09; 2,52]	0,39
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	2 (3,3)	4 (6,9)	0,48 [0,09; 2,52]	0,39
Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	1 (1,7)		
nach Intensität ^b				
Leicht	2 (3,3)	4 (6,9)	0,48 [0,09; 2,52]	0,39
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	0 (0,0)	1 (1,7)		
BMI ≥ 35 (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	17	21		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	0	6		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	0	2 (9,5)		
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	0	2 (9,5)		
Grad 2	0			

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	RR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Vermuteter Grad 2 nach Intensität ^b	0	1 (4,8)		
Leicht	0	2 (9,5)		
Mittelschwer	0			
Schwer	0	1 (4,8)		
Interaktionstest^{c,f}	p = 0,98			
Ethnische Gruppe: Kaukasier (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	73	76		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	28	22		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	8 (11,0)	6 (7,9)	1,39 [0,51; 3,81]	0,52
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	8 (11,0)	6 (7,9)	1,39 [0,51; 3,81]	0,52
Grad 2	1 (1,4)	0 (0,0)		
Vermuteter Grad 2 nach Intensität ^b	0 (0,0)	1 (1,3)		
Leicht	8 (11,0)	6 (7,9)	1,39 [0,51; 3,81]	0,52
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	1 (1,4)	1 (1,3)	1,04 [0,07; 16,32]	0,98
Ethnische Gruppe: Asiate (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	51	51		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	14	8		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	2 (3,9)	4 (7,8)	0,50 [0,10; 2,61]	0,41
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	2 (3,9)	4 (7,8)	0,50 [0,10; 2,61]	0,41
Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
Vermuteter Grad 2 nach Intensität ^b	0 (0,0)	0 (0,0)		
Leicht	2 (3,9)	4 (7,8)	0,50 [0,10; 2,61]	0,41
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	p-Wert ^e
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	RR ^d [95 %-KI]	
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Ethnische Gruppe: Andere (post-hoc definiert)				
FAS – n (%)	12	8		
Anzahl				
Hypoglykämische Ereignisse ^a	0	1		
Patienten mit mind. 1 hypoglyk. Ereignis	0 (0,0)	1 (12,5)		
Patienten mit hypoglyk. Ereignis nach Schweregrad				
Grad 1	0 (0,0)	0 (0,0)		
Grad 2	0 (0,0)	1 (12,5)		
Vermuteter Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)		
nach Intensität ^b				
Leicht	0 (0,0)	0 (0,0)		
Mittelschwer	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schwer	0 (0,0)	1 (12,5)		
Interaktionstest^c		p = 0,93		
a: Hypoglykämische Ereignisse vor Einsatz einer Notfallmedikation				
b: Das Ereignis wurde anhand des schwerwiegendsten Symptoms bewertet				
c: basierend auf logistischem Regressionsmodell, Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05				
d: Auf die Darstellung des RR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.				
e: Statistisch signifikant ab < 0,05				
f: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m ² , 30 kg/m ² ≤ BMI < 35 kg/m ² , BMI ≥ 35 kg/m ²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-I zu finden.				

Wie in der Gesamtpopulation konnte auch in den Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere kein relevanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Inzidenz von Hypoglykämien beobachtet werden. Interaktionen zwischen Subgruppen und der Behandlung wurden nicht festgestellt, die Interaktionstests waren nicht signifikant.

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.

Nicht zutreffend. Es liegt zu diesem Indikationsbereich nur ein RCT vor. Eine Meta-Analyse konnte deswegen nicht durchgeführt werden.

4.3.1.4.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LAF237A23135 nicht erfasst.

4.3.1.4.2.5 Therapiezufriedenheit – RCT

Die Therapiezufriedenheit wurde in der Studie LAF237A23135 nicht erfasst.

4.3.1.4.2.6 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 4-81: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang

Studie	Operationalisierung
LAF237A23135	Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung. Absolute und relative Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen während der doppelblinden Behandlung, die zum Absetzen der Studienmedikation führten. Absolute und relative Anzahl an Todesfällen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LAF237A23135	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie LAF237A23135 wird insgesamt als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

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 4-83: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	p-Wert ^b
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	Risk Ratio ^a [95 %-KI]	
Alter < 65 Jahre (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	97	94		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	61 (62,9)	48 (51,1)	1,23 [0,96; 1,58]	0,10
Schwerwiegenden UE	1 (1,0)	5 (5,3)	0,19 [0,02; 1,60]	0,13
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	1 (1,0)	2 (2,1)	0,48 [0,04; 5,21]	0,55
Todesfälle	0 (0,0)	1 (1,1)		
Alter ≥ 65 Jahre (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	41	43		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	24 (58,5)	22 (51,2)	1,14 [0,77; 1,68]	0,51
Schwerwiegenden UE	4 (9,8)	4 (9,3)	1,05 [0,28; 3,92]	0,94
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	5 (12,2)	3 (7,0)	1,75 [0,45; 6,86]	0,42
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		
Interaktionstest^d p = 0,63				
Geschlecht: männlich (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	62	72		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	35 (56,5)	36 (50,0)	1,13 [0,82; 1,55]	0,45
Schwerwiegenden UE	3 (4,8)	7 (9,7)	0,50 [0,14; 1,85]	0,30
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	3 (4,8)	4 (5,6)	0,87 [0,20; 3,74]	0,85
Todesfälle	0 (0,0)	1 (1,4)		
Geschlecht: weiblich (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	76	65		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	50 (65,8)	34 (52,3)	1,26 [0,95; 1,67]	0,11
Schwerwiegenden UE	2 (2,6)	2 (3,1)	0,86 [0,12; 5,94]	0,88
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	3 (3,9)	1 (1,5)	2,57 [0,27; 24,11]	0,41
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	Risk Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Interaktionstest^d	p = 0,57			
Schweregrad: HbA1c ≤ 8 % (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	32	35		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	17 (53,1)	16 (45,7)	1,16 [0,71; 1,89]	0,55
Schwerwiegenden UE	2 (6,3)	0 (0,0)		
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	3 (9,4)	0 (0,0)		
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		
Schweregrad: HbA1c > 8 % (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	106	102		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	68 (64,2)	54 (52,9)	1,21 [0,96; 1,53]	0,11
Schwerwiegenden UE	3 (2,8)	9 (8,8)	0,32 [0,09; 1,15]	0,08
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	3 (2,8)	5 (4,9)	0,58 [0,14; 2,36]	0,45
Todesfälle	0 (0,0)	1 (1,0)		
Interaktionstest^d	p = 0,45			
BMI < 30 (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	77	78		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	54 (70,1)	41 (52,6)	1,33 [1,03; 1,72]	0,03
Schwerwiegenden UE	3 (3,9)	4 (5,1)	0,76 [0,18; 3,28]	0,71
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	4 (5,2)	1 (1,3)	4,05 [0,46; 35,42]	0,21
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		
BMI ≥ 30 (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	61	59		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	31 (50,8)	29 (49,2)	1,03 [0,72; 1,47]	0,87
Schwerwiegenden UE	2 (3,3)	5 (8,5)	0,39 [0,08; 1,93]	0,25
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	2 (3,3)	4 (6,8)	0,48 [0,09; 2,52]	0,39
Todesfälle	0 (0,0)	1 (1,7)		

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	Risk Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
BMI ≥ 35 (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	17	22		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	7 (41,2)	10 (45,5)	0,91 [0,44; 1,89]	0,80
Schwerwiegenden UE	0 (0,0)	2 (9,1)		
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	0 (0,0)	1 (4,5)		
Todesfälle	0 (0,0)	1 (4,5)		
Interaktionstest^{d,e} p = 0,89				
Ethnische Gruppe: Kaukasier (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	74	77		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	40 (54,1)	34 (44,2)	1,22 [0,88; 1,69]	0,23
Schwerwiegenden UE	5 (6,8)	7 (9,1)	0,74 [0,25; 2,23]	0,59
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	6 (8,1)	5 (6,5)	1,25 [0,40; 3,92]	0,70
Todesfälle	0 (0,0)	1 (1,3)		
Ethnische Gruppe: Asiater (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	52	52		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	36 (69,2)	29 (55,8)	1,24 [0,92; 1,68]	0,16
Schwerwiegenden UE	0 (0,0)	0 (0,0)		
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	0 (0,0)	0 (0,0)		
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		
Ethnische Gruppe: Andere (post-hoc definiert)				
Sicherheitspopulation – n (%)	12	8		
Anzahl Patienten mit				
UE ^c	9 (75,0)	7 (87,5)	0,86 [0,57; 1,31]	0,48
Schwerwiegenden UE	0 (0,0)	2 (25,0)		
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation geführt haben	0 (0,0)	0 (0,0)		
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)		
Interaktionstest^d p = 0,27				

Studie	Behandlungsgruppen		Vergleich	
LAF237A23135 (Subpopulation Metformin) nach 24 Wochen	Vildagliptin + Insulin + Metformin	Insulin + Metformin + Placebo	Risk Ratio ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
<p>a: Auf die Darstellung des RR wurde verzichtet, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.</p> <p>b: Statistisch signifikant ab < 0,05</p> <p>c: Unabhängig vom Gebrauch einer Notfallmedikation</p> <p>d: basierend auf logistischem Regressionsmodell, Hinweis auf unterschiedliche Effekte ab <0,2; Beleg unterschiedlicher Effekte ab <0,05</p> <p>Ein Patient mit mehrfachen unerwünschten Ereignissen innerhalb eines primären Organsystems zählt nur einfach</p> <p>e: Bei der Subgruppenanalyse für den BMI wurde zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen eine zur a priori definierten abweichende Einteilung (BMI < 30 kg/m², 30 kg/m² ≤ BMI < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) vorgenommen, um eine für das Modell notwendige Subgruppenvariable mit unabhängigen Subgruppen zu generieren. Tabellen zu diesen Subgruppenauswertungen sind in Anhang 4-I zu finden.</p>				

Wie in der Gesamtpopulation konnte auch in den Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere kein relevanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Inzidenz von UE beobachtet werden. Interaktionen zwischen Subgruppen und der Behandlung wurden nicht festgestellt, die Interaktionstests waren nicht signifikant.

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.

Nicht zutreffend. Es liegt zu diesem Indikationsbereich nur ein RCT vor. Eine Meta-Analyse konnte deswegen nicht durchgeführt werden.

4.3.1.4.3 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.

Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen in der Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin

In der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie LAF237A23135 war die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit Vildagliptin + Insulin + Metformin der Behandlung mit Insulin + Metformin hinsichtlich der folgenden Endpunkte überlegen:

Kombinationstherapie aus Vildagliptin/Metformin mit einem Insulin (A2):

- Vildagliptin + Insulin + Metformin senkte den **HbA1c** nach 24 Wochen fast dreimal so stark wie Insulin + Metformin (**HbA1c-Veränderung als Differenz zur Kontrollgruppe: -0,63 mit 95 %-KI: [-0,86; -0,39], p < 0,001**), ohne relevanten Anstieg der Hypoglykämierate.
- Für Vildagliptin + Insulin + Metformin zeigte sich gegenüber Insulin + Metformin ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des Körpergewichts. Dieser Unterschied beruht auf einem Gewichtsverlust in der Kontrollgruppe. Patienten unter Vildagliptin-Kombinationsbehandlung hielten ihr Gewicht konstant.
- Hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen wurde kein relevanter Unterschied der Interventionen im direkten Vergleich der Insulin-Kombinationstherapie mit Metformin festgestellt.
- Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum direkten Vergleich der Kombination aus Vildagliptin + Insulin + Metformin waren konsistent zu den Resultaten aus der Gesamtpopulation: es zeigte sich keine Interaktion hinsichtlich Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere.

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. Benennen Sie

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

4.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Vildagliptin / Metformin / Sulfonylharnstoff				
LAF237A23152	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Vildagliptin + Metformin + Glimepirid, Metformin + Glimepirid

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-84 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die vollständige Auflistung der randomisierten kontrollierten Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel befindet sich in Tabelle 4-4. In obiger Tabelle 4-84 sind nur diejenigen randomisierten kontrollierten Studien aufgeführt, die für indirekte Vergleiche herangezogen werden. Die Tabelle wurde zuletzt am 16. November 2012 aktualisiert, d.h. sie enthält den Studienstatus zu diesem Datum.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-84 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

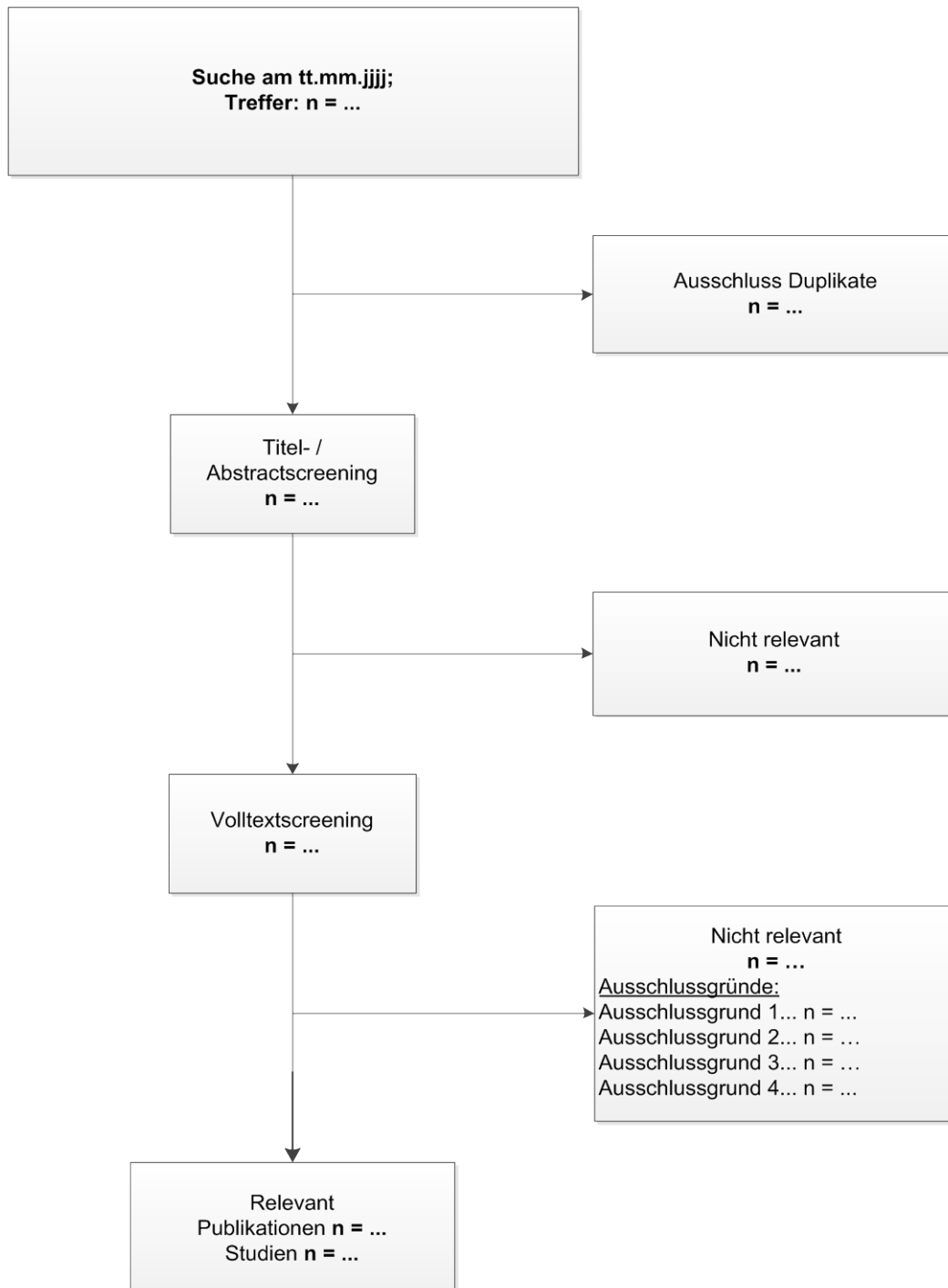


Abbildung 17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Um Studien zu identifizieren, die für den indirekten Vergleich relevant sind, wurde nach RCT mit Vildagliptin gesucht. Diese Recherche erfolgte zusammen mit der Identifikation direkter Vergleichsstudien. Die Beschreibung dieser Recherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 zu finden.

Darüber hinaus wurden weitere Recherchen nach relevanten Studien mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Dies waren für die verschiedenen Indikationsbereiche folgende Suchen:

A1: Kombination Vildagliptin/Metformin: nicht zutreffend, da direkter Vergleich möglich

A2: Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin: nicht zutreffend, da direkter Vergleich möglich

A3: Kombination Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff: Metformin

Die Recherchen wurden auf Studien, die möglicherweise in einen indirekten Vergleich eingeschlossen werden können, gesichtet.

Die Recherchen wurden zwischen 05. Februar 2013 und 07. Februar 2013 durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Die Auswahl erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Durchsuchte Datenbanken waren: EMBASE, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Die Cochrane Database auf Systematic Reviews wurde ab 2005 durchsucht, das entspricht aufgrund der regelmäßigen Aktualisierung der vorhandenen Reviews einer vollständigen Suche. Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich Januar 2013 vollständig durchsucht.

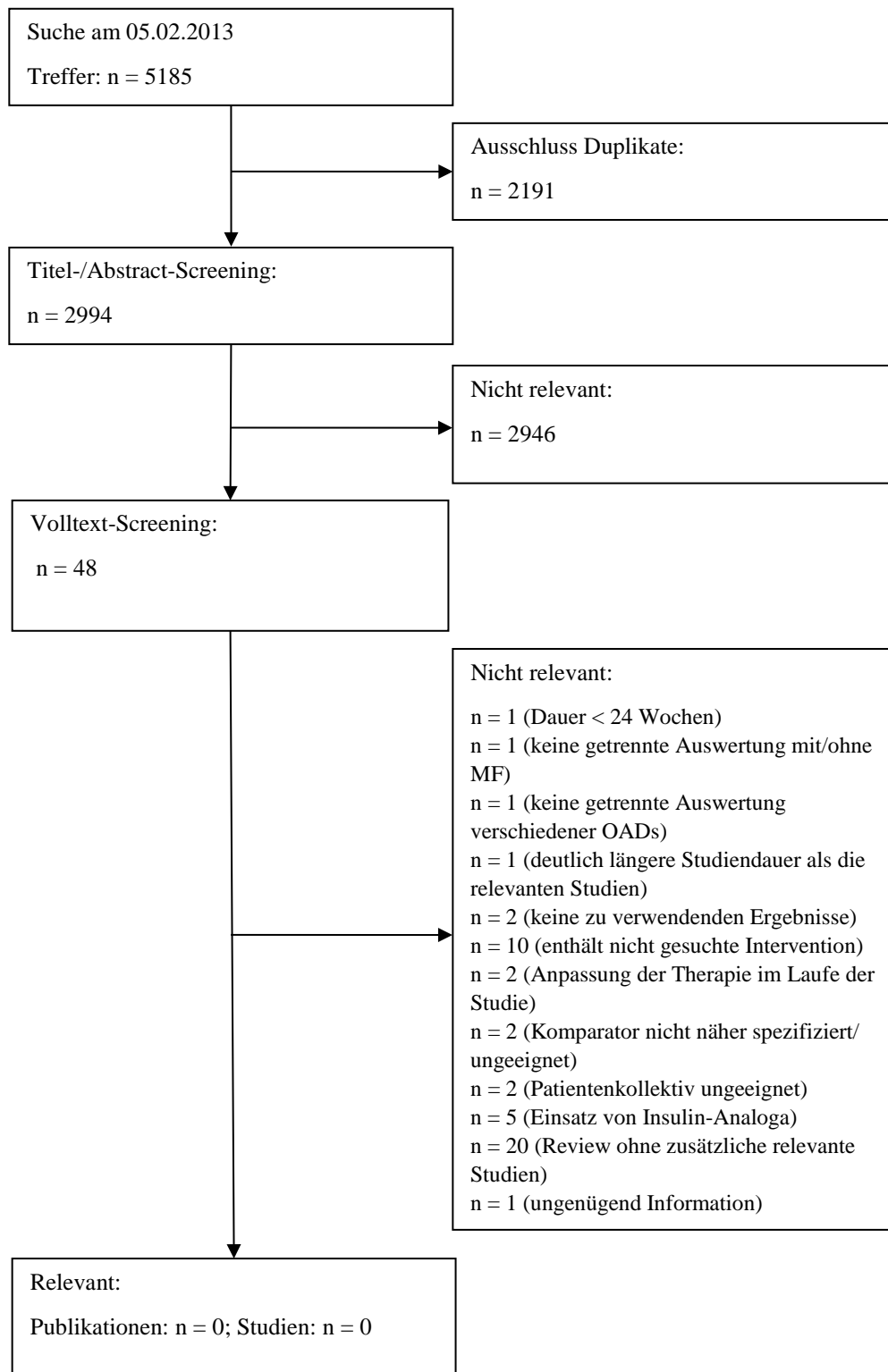


Abbildung 18: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Metformin

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

[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 4-86: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
A1: Vildagliptin/Metformin			
Nicht zutreffend			
A2: Vildagliptin/Metformin mit Insulin			
Nicht zutreffend			
A3: Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff			
LAF237A23152	ClinicalTrials.gov ID: NCT01233622 (116) ICTRP ID: NCT01233622 (117) ICTRP ID: CTRI/2010/091/002990 (118) ICTRP ID: EUCTR2010- 021097-11-DE(119)	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichs-

therapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-87: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
A1: Vildagliptin/Metformin						
Für diese Therapie ist eine Head-to-Head-Studie des pU verfügbar; es ist kein indirekter Vergleich erforderlich						
A2: Vildagliptin/Metformin mit Insulin						
Für diese Therapie ist eine Head-to-Head-Studie des pU verfügbar; es ist kein indirekter Vergleich erforderlich						
A3: Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff						
LAF237 A23152	ja	ja	nein	ja (120)	ja [NCT01233622] (116;117) CTRI/2010/091/0 02990 (118) EUCTR2010- 021097-11- DE(119)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Über die identifizierte Studie im Indikationsbereichen A3 ist ein indirekter Vergleich nicht durchführbar. Die Studiencharakteristika für die Zulassungsstudie LAF237A23152 werden dargestellt. Eine CONSORT-Liste ist in Anhang 4-A eingefügt.

Die Ergebnisse der placebokontrollierten Zulassungsstudien werden berichtet, um den Nutzen der Kombinationstherapie mit Vildagliptin/Metformin im Indikationsbereichen A3 zu belegen.

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.

4.3.2.1.2.1 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-F zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-88: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff						
LAF237A23152	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten (18-80 Jahre) mit Typ 2- Diabetes bei unzureichender Therapie Metformin Monotherapie oder Metformin + Sulfonylharnstoff, Glinide oder TZD	Vildagliptin 50 mg bid + Metformin + Glimepirid (n = 158) Metformin + Glimepirid (n = 160)	24 Wochen	Australien, Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Korea, Mexiko, Philippinen, Rumänien, Taiwan, Großbritannien 10/2010 – 11/2011	primär: Veränderung HbA1c mittels HPLC sekundär: Nüchternblutzucker, Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse, Responderraten

Tabelle 4-89: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Vorbehandlung	weitere Behandlungscharakter- istika
Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff					
LAF237A23 152	Vildagliptin 50 mg bid + Metformin + Glimepirid	Metformin + Glimepirid	n.z.	Metformin Monotherapie oder Metformin + Sulfonylharnstoff, Glinide oder Glitazone	n.z.
n.z.: nicht zutreffend					

Tabelle 4-90: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	HbA1c (%) M ± SD	BMI (kg/m ²) M ± SD	Dauer Diabetes mellitus (Jahre) M ± SD
Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff						
LAF237A23152						
Vildagliptin + Metformin + Glimepirid	158	55,3 ± 10,2	49/51	8,7 ± 0,9	27,9 ± 4,6	7,1 ± 6,2
Metformin + Glimepirid + Placebo	160	55,0 ± 11,1	55/45	8,8 ± 0,9	28,0 ± 4,5	7,5 ± 6,1

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

Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff (A3)

Für den indirekten Vergleich zur Therapie mit Vildagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin standen außer der placebokontrollierte Zulassungsstudie keine weiteren Studien zur Verfügung, die einen Vergleich ermöglicht hätten. Die Zulassungsstudie LAF237A23152 hatte eine Behandlungsdauer von 24 Wochen. Die Behandlungsgruppen waren in ihren Baselinecharakteristika vergleichbar.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-91: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
A3: Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff							
LAF237A23152	ja	ja	ja	Ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die eingeschlossene Studie LAF237A23152 insgesamt als „niedrig“ bewertet, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt war, Patienten und Behandler verblindet waren (doppelblindes Studiendesign), und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen (120).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – Kombination Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (A3)

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 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	HbA1c	Lebensqualität	Körpergewicht	Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse
LAF237A23152	ja	nein	ja	ja	Ja

Die Recherchen ergaben keine weiteren Studien, die die Durchführung eines indirekten Vergleichs möglich gemacht hätten.

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – Kombination Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (A3)

Ein indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie war nicht möglich (s.o.).

Gegenüber Placebo konnte für Vildagliptin in Kombination mit Metformin und Glimepirid Überlegenheit bei der Senkung des HbA1c-Wertes gezeigt werden. Vildagliptin senkte dabei den HbA1c-Wert um 0,76 % (SE = 0,12; 95 %-KI [-0,98; -0,53]; $p < 0,001$) stärker als die Kombination aus Metformin und Glimepirid allein. Die Anzahl der Patienten, bei denen Hypoglykämien auftraten lag mit 8 Patienten unter der Dreifachkombination etwas höher als unter der Zweifachkombination mit 3 Patienten (5,1 % vs. 1,9 %). Nur eine Hypoglykämie war dem Grad 2 zuzuordnen (unter der Dreifachkombination). Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen lag unter Dreifachkombination auf ähnlichem Niveau wie unter Zweifachkombination (50,3 % vs. 47,5 %) (120).

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. Benennen Sie

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

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle

randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer^a	Therapiearme
LAF237A2403	nein	abgeschlossen	12 Monate	Vildagliptin Sulfonylharnstoffe

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-93 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die oben genannte Studie LAF237A2403 (EDGE-Studie) liefert Daten zur Kombinationstherapie mit Metformin. Für diesen Indikationsbereich liegen Daten aus direkten Vergleichsstudien vor. Daten der nicht-randomisierten Kohortenstudie werden ergänzend dargestellt. Die Studie liefert wertvolle und umfangreiche Daten zur Therapie im Alltag. Der pharmazeutische Unternehmer ist bestrebt entsprechende Daten zu erheben und verfügbar zu machen. Die Studiendaten werden aufgrund ihrer Bedeutung auch den Zulassungsbehörden vorgelegt. Daher werden diese Daten hier ebenfalls ergänzend zur Information aus direkten Vergleichen dargestellt. Eine systematische Aufarbeitung nicht randomisierter Studien wird nicht durchgeführt. Obige Tabelle stellt den Stand vom 18. November 2012 dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-93 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

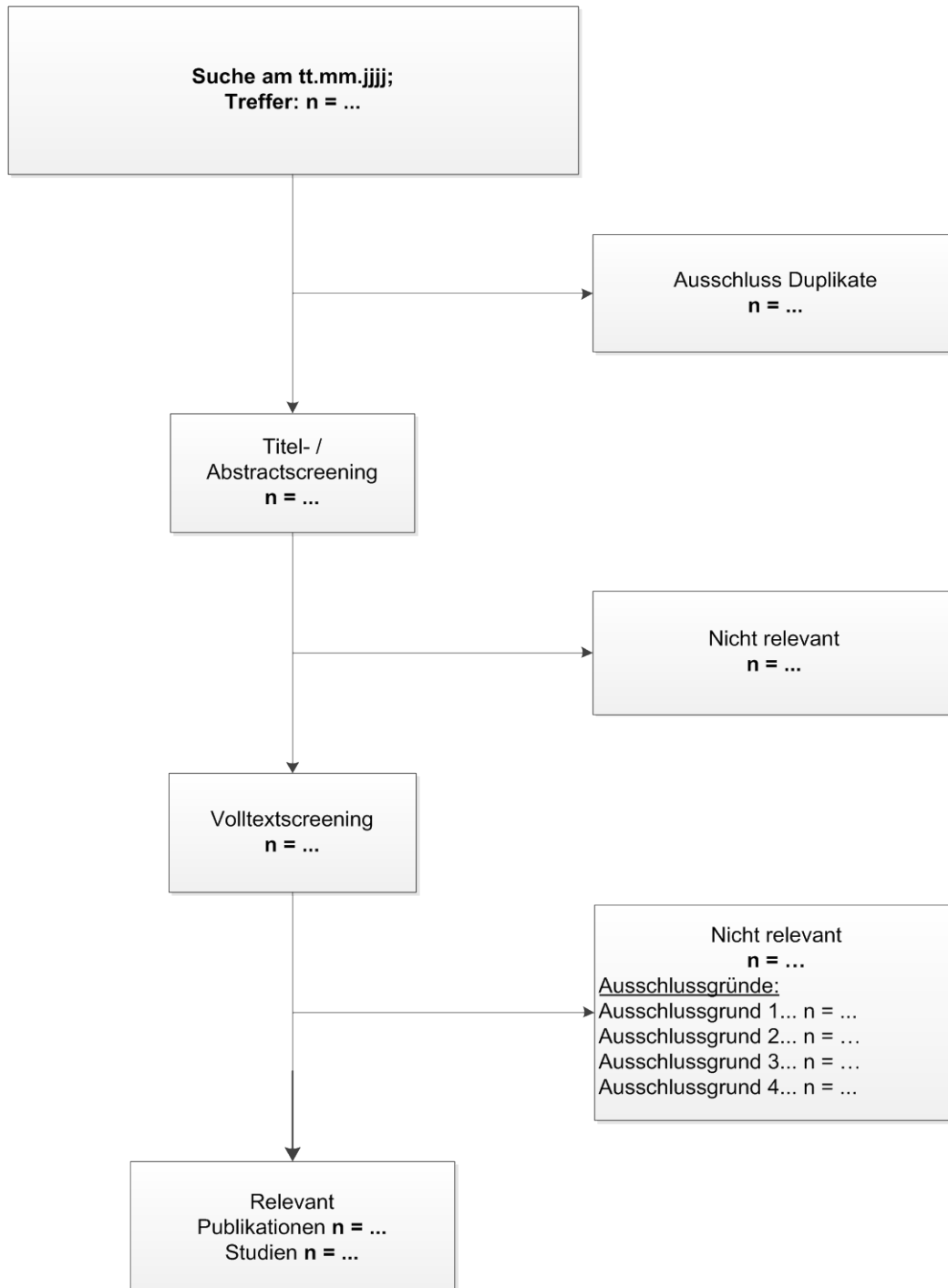


Abbildung 19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde keine bibliografische Suche durchgeführt, da keine systematische Aufarbeitung nicht randomisierter Studien angestrebt wurde. Die im Weiteren dargestellten Daten dienen der Ergänzung, da diese aufgrund ihrer Bedeutung auch den Zulassungsbehörden vorgelegt werden.

4.3.2.2.1.3 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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-95: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	n.d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien 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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-96: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
LAF237 A2403	nein	ja	nein	Ja (121)	nein	Ja [Dworak et al., 2012] (122)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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-G. 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-G.

4.3.2.2.2.1 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-F zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-97: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LAF237A2403	Prospektive Kohortenstudie	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Monotherapie nicht ausreichend ist ^a	Vildagliptin (europaweit n = 15.565, deutschlandweit n = 4.960) Sulfonylharnstoff (europaweit n = 6.667, deutschlandweit n = 1.693)	12 Monate	Europa ^b 09/2008 – 05/2011	Kombinierter Endpunkt: HbA1c-Zielwerterreichung (< 7 %), keine Hypoglykämie, keine Gewichtszunahme ≥ 3 %
<p>a: Betrachtet wird die Subpopulation, die Vildagliptin bzw. Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin erhalten hat</p> <p>b: Die Studie wurde weltweit durchgeführt, dargestellt werden im Folgenden Daten für Europa und Deutschland</p>						

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Kombinationstherapie in beiden Gruppen
LAF237A2403 ^a	Vildagliptin in verordneter Dosierung	Sulfonylharnstoffe in verordneter Dosierung	Kombinationsbehandlung mit Metformin
a: Subpopulation der Patienten mit Metformin-Kombinationstherapie			

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	HbA1c (%) M ± SD	BMI (kg/m ²) M ± SD	Dauer Diabetes mellitus (Jahre) M ± SD
LAF237A2403 (europaweit)						
Vildagliptin	15.565	61,8 ± 11,0	47 / 53	7,9 ± 1,3	30,5 ± 5,3	6,2 ± 5,6
SU	6.483	63,4 ± 10,5	50 / 50	7,8 ± 1,2	29,9 ± 4,9	6,6 ± 5,6
LAF237A2403 (deutschlandweit)						
Vildagliptin	6.667	62,4 ± 11,1	45 / 55	7,8 ± 1,3	30,9 ± 5,6	5,8 ± 4,9
SU	1.693	64,6 ± 10,7	48 / 52	7,6 ± 1,2	30,1 ± 5,1	6,3 ± 5,0

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

Sowohl für das europaweite als auch für das deutschlandweite Patientenkollektiv unterscheiden sich die beiden Kohorten (Vildagliptin vs. Sulfonylharnstoff) nicht: Die Charakteristika der Patienten sind jeweils hinsichtlich Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, Ausgangs-HbA1c-Wert, BMI und Dauer des Diabetes mellitus ähnlich.

4.3.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
LAF237A2403	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie LAF237A2403 ist eine prospektive Kohortenstudie, die die praktische Versorgungssituation abbildet. Die Patienten werden nach Ermessen des Arztes behandelt, ein Gruppenvergleich weist daher ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Darüber hinaus ist der Umfang fehlender Werte insgesamt groß und zwischen den Gruppen nicht ausgeglichen, was ebenso in einem hohen Verzerrungspotenzial resultiert.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	HbA1c	Körpergewicht	Hypoglykämien	Kombinierter Endpunkt ^a
LAF237A2403	ja	ja	ja	ja

a: Kombiniertes Endpunkt aus HbA1c-Senkung < 7 % über 12 Monate ohne Auftreten einer Hypoglykämie und ohne wesentliche Körpergewichtszunahme (≥ 3 %).

4.3.2.2.3.1 Endpunkte – nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.2.3.1.1 HbA1c – 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 4-102: Operationalisierung von Endpunkt HbA1c

Studie	Operationalisierung
LAF237A2403	Mittlere Änderung des HbA1c von Baseline zu Monat 12

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für Endpunkt HbA1c – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
LAF237A2403	nein	nein	nein	nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Die Studie LAF237A2403 erfüllt vollumfänglich die durch das STROBE-Statement vorgegebenen Anforderungen an Kohortenstudien. Die Angaben zum STROBE-Statement befinden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für HbA1c aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorten	
LAF237A2403 (europaweite Ergebnisse)^a nach 12 Monaten	Vildagliptin + Metformin N = 13.387	SU + Metformin N = 5.929
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SD)	-0,94 (1,23)	-0,73 (1,13)
Differenz	-0,21	
[95 %-KI]	[-0,25; -0,17]	
p ^b	<0,001	
LAF237A2403 (deutschlandweite Ergebnisse)^a nach 12 Monaten	Vildagliptin + Metformin N = 4.960	SU + Metformin N = 819
Mittlere Veränderung des HbA1c (%) (SD)	-0,69 (1,20)	-0,46 (1,16)
Differenz	-0,23	
[95 %-KI]	[-0,32; -0,14]	
p ^b	<0,001	
a: N entspricht der Anzahl der Patienten, die für diesen Endpunkt analysiert wurden		
b: Statistisch signifikant ab < 0,05		

Sowohl im europäischen als auch deutschen Patientenkollektiv zeigte sich nach 12 Monaten Behandlung trotz Möglichkeit einer Dosistitration unter Sulfonylharnstoffen eine stärkere Senkung des HbA1c-Werts in der Vildagliptin-Kohorte als in der Sulfonylharnstoff-Kohorte. Im deutschen Patientenkollektiv war der Unterschied zwischen den Kohorten hinsichtlich der HbA1c-Senkung statistisch signifikant (Differenz: -0,23 (95 %-KI: [-0,32; -0,14]) mit $p < 0,001$).

4.3.2.2.3.1.2 Körpergewicht - 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 4-105: Operationalisierung von Endpunkt Körpergewicht

Studie	Operationalisierung
LAF237A2403	Absolute und relative Anzahl Patienten mit wesentlicher Körpergewichtszunahme ($\geq 5\%$) nach 12 Monaten Behandlung

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für Körpergewicht – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
LAF237A2403	nein	nein	nein	nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Die Studie LAF237A2403 erfüllt vollumfänglich die durch das STROBE-Statement vorgegebenen Anforderungen an Kohortenstudien. Die Angaben zum STROBE-Statement befinden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Körpergewicht aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorten	
LAF237A2403 (europaweite Ergebnisse)^a nach 12 Monaten	Vildagliptin + Metformin N = 15.306	SU + Metformin N = 6.459
Anteil Patienten (n (%)) mit wesentlicher Körpergewichtszunahme ($\geq 5\%$)	481 (3,1 %)	299 (4,6 %)
p ^b	<0,001	
a: N entspricht der Anzahl der Patienten, die für diesen Endpunkt analysiert wurden		
b: basierend auf Chi-Quadrat-Test; statistisch signifikant ab < 0,05		

Der Anteil der Patienten mit wesentlicher Körpergewichtszunahme war im europäischen Patientenkollektiv in der Vildagliptin-Kohorte niedriger als in der mit Sulfonylharnstoffen behandelten Kohorte. Für diesen Endpunkt ist keine deutschlandweite Auswertung verfügbar.

4.3.2.2.3.1.3 Hypoglykämien - 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 4-108: Operationalisierung von Endpunkt Hypoglykämie

Studie	Operationalisierung
LAF237A2403	Absolute und relative Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien während 12 Monaten Behandlung

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte für Hypoglykämien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
LAF237A2403	nein	nein	nein	nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Die Studie LAF237A2403 erfüllt vollumfänglich die durch das STROBE-Statement vorgegebenen Anforderungen an Kohortenstudien. Die Angaben zum STROBE-Statement befinden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Hypoglykämie aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorten	
LAF237A2403 (europaweite Ergebnisse)^a nach 12 Monaten	Vildagliptin + Metformin N = 15.306	SU + Metformin N = 6.459
Anteil Patienten (n (%)) mit hypoglykämischen Ereignissen	24 (0,2 %)	44 (0,7 %)
p ^b	<0,01	
LAF237A2403 (deutschlandweite Ergebnisse)^a nach 12 Monaten	Vildagliptin + Metformin N = 6.439	SU + Metformin N = 971
Anteil Patienten (n (%)) mit hypoglykämischen Ereignissen	7 (0,11 %)	4 (0,41 %)
p ^b	=0,022	
a: N entspricht der Anzahl der Patienten, die für diesen Endpunkt analysiert wurden		
b: basierend auf Chi-Quadrat-Test; statistisch signifikant ab < 0,05		

Der Anteil der Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen war sowohl im deutschen als auch europäischen Patientenkollektiv in der Vildagliptin-Kohorte signifikant niedriger als in der mit Sulfonylharnstoffen behandelten Kohorte. Daten aus der klinischen Praxis zeigen somit, dass die Kombination aus Vildagliptin + Metformin nicht nur zur besseren Kontrolle des HbA1c führt, sondern dass diese auch unter gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien erreicht wird.

4.3.2.2.3.1.4 Kombiniertes Endpunkt (HbA1c, Hypoglykämie, Körpergewicht) - 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 4-111: Operationalisierung des kombinierten Endpunktes aus HbA1c, Hypoglykämie und Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
LAF237A2403	Responderanalyse des kombinierten Endpunktes: Ein Responder ist ein Patient, der einen Ziel-HbA1c < 7 % ohne Hypoglykämie und ohne wesentliche Körpergewichtszunahme (≥ 3 %) erreicht

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für den kombinierten Endpunkt aus HbA1c, Hypoglykämien und Körpergewicht – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
LAF237A2403	nein	nein	nein	nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Die Studie LAF237A2403 erfüllt vollumfänglich die durch das STROBE-Statement vorgegebenen Anforderungen an Kohortenstudien. Die Angaben zum STROBE-Statement befinden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus HbA1c-Senkung, Hypoglykämie und Körpergewicht aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorten	
LAF237A2403 (europaweite Ergebnisse)^a nach 12 Monaten	Vildagliptin + Metformin N = 11.818	SU + Metformin N = 4.766
Anteil Responder (n (%))	4.086 (34,6 %)	1.357 (28,5 %)
p ^b	<0,001	
LAF237A2403 (deutschlandweite Ergebnisse)^a nach 12 Monaten	Vildagliptin + Metformin N = 3578	SU + Metformin N = 517
Anteil Responder (n (%))	914 (25,5 %)	76 (14,7 %)
p ^b	<0,001	
a: N entspricht der Anzahl der Patienten, die für diesen Endpunkt analysiert wurden (hier nur Patienten, deren HbA1c-Wert an Baseline \geq 7 % betrug)		
b: basierend auf Chi-Quadrat-Test; statistisch signifikant ab < 0,05		

Sowohl im europäischen als auch deutschen Patientenkollektiv erreichten nach 12 Monaten Behandlung mehr Patienten aus der Vildagliptin-Kohorte im Vergleich zur Sulfonylharnstoff-Kohorte den kombinierten Endpunkt aus HbA1c-Senkung unter 7 % ohne Hypoglykämie und

ohne wesentliche Gewichtszunahme ($\geq 3\%$). Im deutschen Patientenkollektiv war der Unterschied zwischen den Kohorten statistisch signifikant (25,5 % vs. 14,7 % mit $p < 0,001$).

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Da die Deklaration des Zusatznutzens basierend auf den RCTs höherer Evidenzstufe erfolgte, für die die entsprechenden Subgruppen-Analysen dargelegt sind, wurde bei den supportiven Daten der nicht-interventionellen Studie LAF237A2403 auf eine systematische Aufarbeitung dieser Subgruppen verzichtet. Die im Studienbericht verfügbaren Subgruppenanalysen lassen analog der Subgruppenanalysen aus RCT keinen Subgruppeneffekt erwarten. Es wird davon ausgegangen, dass sich Subgruppendaten in diesem Fall nicht grundsätzlich von den Daten der RCTs unterscheiden.

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. Benennen Sie

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-114: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ^a	Therapiearme
IMS-Analyse	nein	abgeschlossen	2 Jahre	Sulfonylharnstoffe DPP4-Inhibitoren

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-114 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Daten der oben genannten Erhebung werden ergänzend dargestellt. Eine systematische Aufarbeitung retrospektiver Datenerhebungen wurde nicht durchgeführt. Obige Tabelle wurde am 18. Oktober 2012 erstellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-114 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-115: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

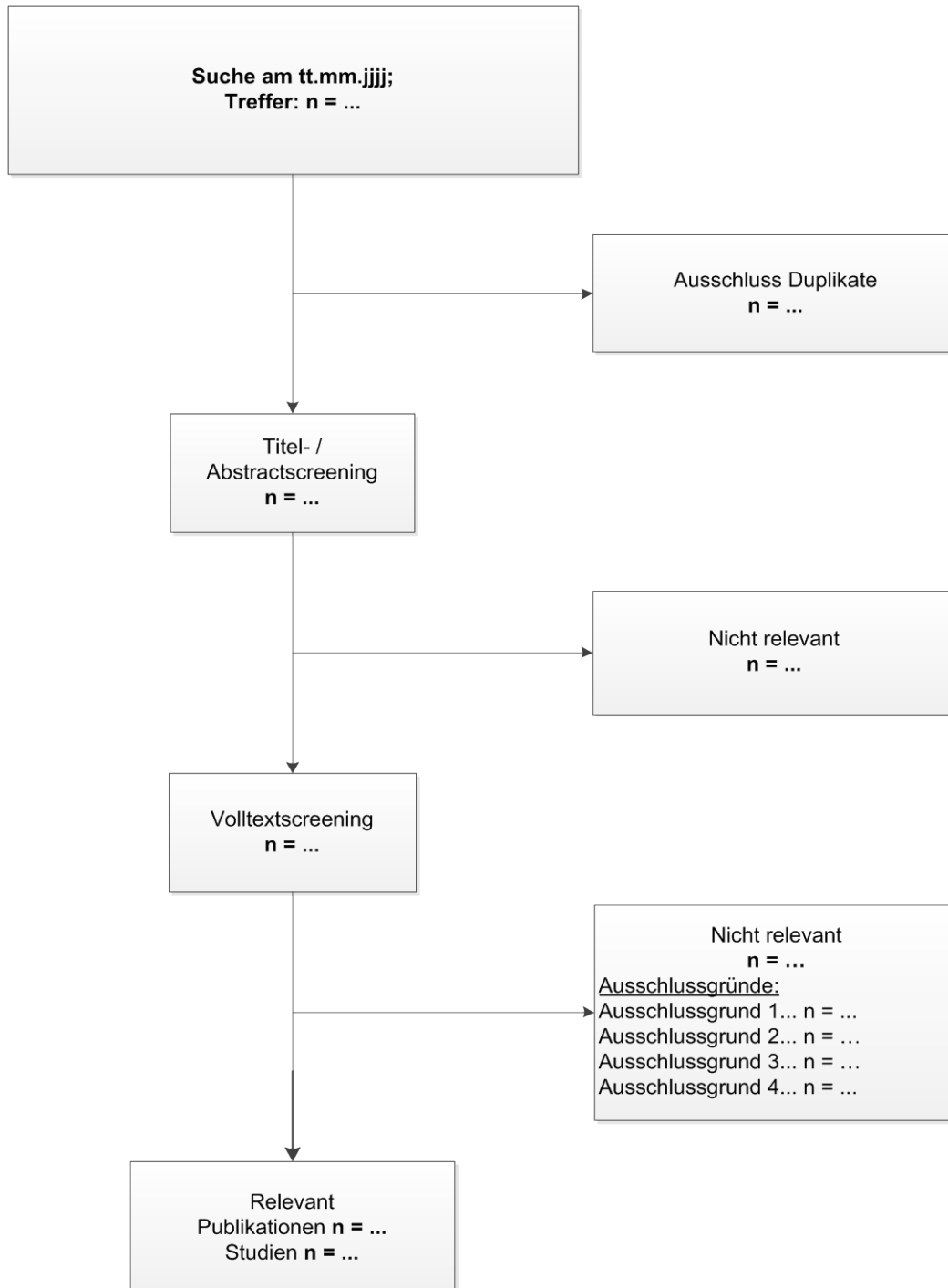


Abbildung 20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde keine bibliografische Suche durchgeführt. Die Daten der oben genannten Erhebung werden ergänzend dargestellt. Eine systematische Aufarbeitung retrospektiver Datenerhebungen wurde nicht durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-116: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	n.d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen 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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-117: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
IMS-Analyse	nein	ja	nein	nein	nein	ja [Rathmann et al., 2012] (5)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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-F zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-118: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMS-Analyse	Retrospektive Datenbankanalyse	Erwachsene >40 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2	Sulfonylharnstoff (n = 31.110) DPP4-Inhibitor (n = 19.184)	2 Jahre (betrachteter Behandlungszeitraum)	Deutschland ^a 04/2007 – 07/2012 (Patienten mit einer Erstverordnung in diesem Zeitraum)	Makrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit) Mikrovaskuläre Erkrankungen (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie)
a: Die Datenbankanalyse wurde auch in Frankreich und dem Vereinigten Königreich durchgeführt; dargestellt werden im folgenden Daten für Deutschland						

Tabelle 4-119: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SU	DPP4	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
IMS-Analyse	Sulfonylharnstoffe in verordneter Dosierung ± Metformin	DPP4-Inhibitoren in verordneter Dosierung ± Metformin	Je keine weitere antidiabetische Vortherapie außer Metformin oder therapienaiv

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	HbA1c (%) M ± SD	BMI (kg/m ²) M ± SD	Dauer Diabetes mellitus (Jahre) M ± SD
IMS-Analyse						
DPP4	19.184	64,3	43,8/56,2	7,7 (1,6)	32,1 (6,1)	4,1 (3,1)
SU	31.110	69,2	49,2/50,8	7,7 (1,5)	30,8 (5,8)	2,6 (2,6)

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

In dieser retrospektiven Datenbankanalyse wurden Patienten mit mindestens 2-jähriger Therapie unter Sulfonylharnstoff oder DPP-4-Inhibitor betrachtet und verglichen. Der Bewertungszeitpunkt war jeweils 24 Monate nach Therapiebeginn. Die Patienten unterscheiden sich leicht im Alter, in der Erkrankungsdauer und dem BMI.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-121: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
IMS Analyse	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der hier vorliegenden Publikation handelt es sich um eine retrospektive Datenbankanalyse. Diese bildet die tatsächliche Versorgungssituation ab. Die Bewertung der Studienendpunkte basiert ausschließlich auf den durch den Hausarzt vergebenen ICD Codes. Hinsichtlich eines Gruppenvergleiches weist diese Analyse daher im Sinne einer Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Studie wurde anhand der ISPOR-Kriterien bewertet (s. Anhang 4-F).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkte– weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Makrovaskuläre Ereignisse– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung von Makrovaskulären Ereignissen

Studie	Operationalisierung
IMS-Analyse	<p>Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen in 2 Jahren, basierend auf der Diagnose in der Grundversorgung eines Schlaganfall oder einer transitorische ischämische Attacke (ICD-10: I63, I64, G45), eines Myokardinfarkt (ICD-10: I21, I22, I23, I25.2), einer koronaren Herzerkrankung (ICD-10: I20, I24, I25) oder einer periphere arterielle Verschlusskrankheit (ICD-10: E10.5, E11.5, E14.5, I73.9)</p> <p>Risiko für einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) in 2 Jahren basierend auf der Diagnose in der Grundversorgung (ICD-10: I63, I64, G45)</p> <p>Risiko für einen Myokardinfarkt in 2 Jahren basierend auf der Diagnose in der Grundversorgung (ICD-10: I21, I22, I23, I25.2)</p> <p>Risiko für koronare Herzerkrankung in 2 Jahren basierend auf der Diagnose in der Grundversorgung (ICD-10: I20, I24, I25)</p> <p>Risiko für periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVD) in 2 Jahren basierend auf der Diagnose in der Grundversorgung (ICD-10: E10.5, E11.5, E14.5, I73.9)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Das Verzerrungspotenzial für den hier beschriebenen Endpunkt ist hoch, da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt.

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.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für makrovaskuläre Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie			
IMS-Analyse	Hazard Ratio	[95 %-KI]	p-Wert
Matched pairs (n = 12.856)^a			
Risiko für eine makrovask. Erkr.: DPP-4 vs. SU	0,74	[0,67; 0,82]	<0,001
Risiko für eine makrovask. Erkr.: DPP-4 vs. Glibenclamid	0,67	[0,60; 0,76]	<0,001
Risiko für eine makrovask. Erkr.: DPP-4 vs. Glimepirid	0,74	[0,68; 0,82]	<0,001
Risiko für koronare Herzerkrankung	0,74	[0,66; 0,83]	<0,001
Risiko für einen Myokardinfarkt	0,81	[0,66; 0,98]	0,032
Risiko für Schlaganfall oder TIA	0,57	[0,47; 0,68]	<0,001
Risiko für PAVD	0,73	[0,64; 0,84]	<0,001

a: Gematched nach Alter und Geschlecht, Hazard Ratio DPP4-Inhibitor vs. SU Cox Regressionsmodell, adjustiert nach Region, Behandlung durch Diabetologen, Wohnsitz, Versicherungsstatus, Komedikation Metformin, Hypoglyämien, mikrovaskulären Komplikationen, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Antihypertensiva, Lipidsenker, Antithrombotika und dem Charlson Komorbiditätsindex

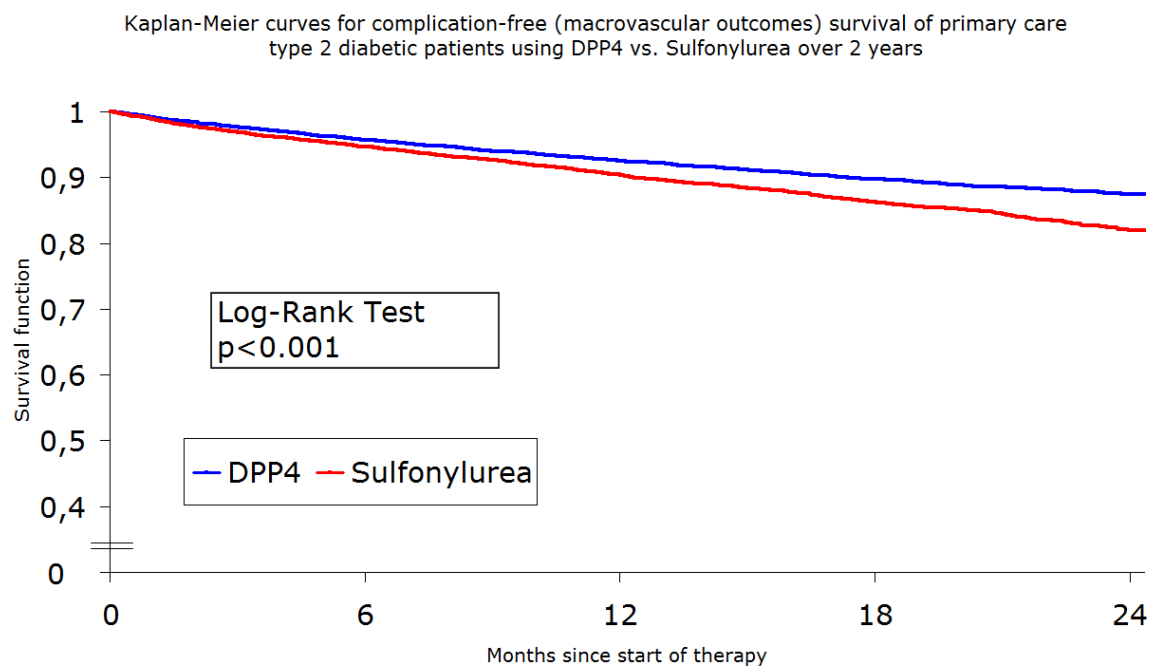


Abbildung 21: Patienten ohne makrovaskuläre Komplikationen über die Zeit

Das Risiko makrovaskulärer Komplikationen ist unter Behandlung mit DPP4-Inhibitoren signifikant geringer als unter Sulfonylharnstoffen (z. B. Glibenclamid oder Glimepirid). Über einen Zeitraum von 2 Jahren bleiben signifikant mehr Patienten ereignisfrei. Das Risiko für

einen Schlaganfall oder eine TIA ist um fast 50 % reduziert, das anderer makrovaskulärer Komplikationen wie z. B. koronare Herzerkrankungen um rund 25 %.

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

4.3.2.3.3.1.2 Hypoglykämien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
IMS-Analyse	Anteil Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, wie vom behandelnden Arzt erfasst (ICD-10 Code E16.0, E16.1, E16.2) nach 1, 3, 6, 12, 24 Monaten
	Hypoglykämierisiko (ICD-10 Code E16.0, E16.1, E16.2)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Das Verzerrungspotenzial für den hier beschriebenen Endpunkt ist hoch, da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt.

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.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Hypoglykämien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie				
IMS-Analyse	DPP4 N = 19.184	SU N = 31.110	Adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Model 1, alle Patienten				
Hypoglykämierisiko			0,22 [0,13; 0,36]	<0,0001
Anteil Patienten mit Hypoglykämien (%)				
Nach 1 Monat	0,00	0,09		<0,0001 ^a
Nach 3 Monaten	0,09	0,22		<0,001 ^a
Nach 6 Monaten	0,09	0,37		<0,0001 ^a
Nach 12 Monaten	0,14	0,56		<0,0001 ^a
Nach 24 Monaten	0,18	1,00		<0,0001 ^a

a: basierend auf Chi-Quadrat-Test; statistisch signifikant ab < 0,05

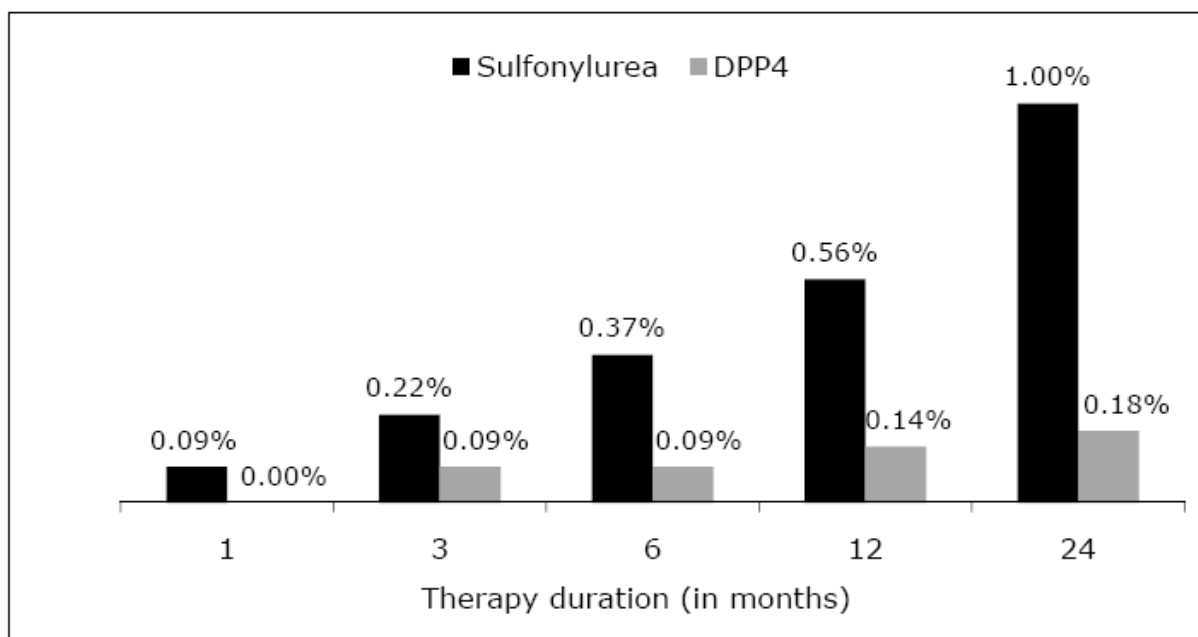


Abbildung 22: Patienten (%) mit hypoglykämischen Ereignissen nach Neuverschreibung von DPP4-Inhibitoren bzw. SU innerhalb von 2 Jahren

Das Risiko eine Hypoglykämie zu erleiden war unter DPP-4-Inhibitoren um rund 80 % gegenüber Sulfonylharnstoffen signifikant reduziert. Der Anteil an Patienten mit Hypoglykämien war zu jedem Zeitpunkt unter Sulfonylharnstoffen signifikant höher als unter DPP-4-Inhibitoren wobei der Unterschied über die Zeit ausgeprägter wurde. Nach 24

Monaten hatten 100 % der Sulfonylharnstoff-Patienten irgendwann im Zeitraum eine Hypoglykämie. Unter DPP-4-Inhibitoren waren es nur 18 %. Hypoglykämien waren außerdem signifikant mit makrovaskulären Komplikationen assoziiert (HR 1,6 mit 95 %-KI: [1,1; 2,2]; $p = 0,011$). Dies zeigt zum einen die dringende Notwendigkeit einer Vermeidung von Hypoglykämien, zum anderen die Eignung der DPP-4-Inhibitoren für solch eine Therapiestrategie.

4.3.2.3.3.1.3 Persistenz– 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 4-126: Operationalisierung von Persistenz

Studie	Operationalisierung
IMS-Analyse	Risiko für Behandlungsabbrüche: Persistenz ist definiert als kontinuierliche Weiterverschreibung des DPP4-Inhibitors bzw. des SU innerhalb von 90 Tagen nach der vorhergehenden Verschreibung. Ein Behandlungsabbruch ist definiert als eine Lücke in der Verschreibung von mehr als 90 Tagen seit der vorhergehenden Verschreibung.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Das Verzerrungspotenzial für den hier beschriebenen Endpunkt ist hoch, da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt.

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.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Persistenz aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hazard Ratio ^a	[95 %-KI]	p-Wert
Risiko für Behandlungsabbrüche	0,74	[0,71;0,76]	<0,001
a: Cox-Regressionsmodell, adjustiert nach Alter, Geschlecht, Versicherungsstatus, Region, Wohnsitz, Erkrankungsdauer, Charlson Komorbiditätsindex, Hypoglykämie			

Das Risiko für Behandlungsabbrüche ist unter DPP-4-Inhibitor-Therapie um rund 25 % signifikant reduziert im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen. Behandlungsabbrüche gefährden den Therapieerfolg und bergen daher das Risiko für diabetische Spätkomplikationen. Der Vermeidung von Behandlungsabbrüchen kommt daher besondere Bedeutung zu.

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.

Da die Deklaration des Zusatznutzens basierend auf den RCTs höherer Evidenzstufe erfolgte, für die die entsprechenden Subgruppen-Analysen dargelegt sind, wurde bei den supportiven Daten der IMS-Analyse auf eine systematische Aufarbeitung dieser Subgruppen verzichtet. Es wird davon ausgegangen, dass sich Subgruppendaten in diesem Fall nicht grundsätzlich von den Daten der RCTs unterscheiden.

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.

Kombinationstherapie mit Vildagliptin/Metformin und einem Sulfonylharnstoff (A3): Mit der vorhandenen Evidenz war die Berechnung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien:

Die Studie LAF237A2403 (EDGE-Studie) ist eine prospektive Kohortenstudie, die die praktische Versorgungssituation abbildet und damit umfangreiche Erkenntnisse zur Behandlung mit Vildagliptin unter alltäglichen Bedingungen liefert. Aufgrund dieser Bedeutung wird die Studie auch den Zulassungsbehörden vorgelegt. Betrachtet wird hier die Subpopulation, die Vildagliptin bzw. Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin erhalten hat. Sowohl im europäischen als auch deutschen Patientenkollektiv zeigte sich nach 12 Monaten Behandlung eine stärkere Senkung des HbA1c-Werts in der Vildagliptin-Kohorte als in der Sulfonylharnstoff-Kohorte. Im deutschen Patientenkollektiv war der Unterschied zwischen den Kohorten hinsichtlich der HbA1c-Senkung statistisch signifikant (Differenz: -0,23 mit 95 %-KI: [-0,32; -0,14], $p < 0,001$). Dies ist vor allem vor dem Hintergrund

interessant, dass trotz Möglichkeit, die Sulfonylharnstoff-Dosis entsprechend der Wirksamkeit zu titrieren, die Kontrolle des HbA1c unter Sulfonylharnstoff-Kombination schlechter ist.

Der Anteil der Patienten mit wesentlicher Körpergewichtszunahme ($\geq 5\%$) war im europäischen Patientenkollektiv in der Vildagliptin-Kohorte niedriger als in der mit Sulfonylharnstoffen behandelten Kohorte (3,1 % vs. 4,6 %). Für das deutsche Patientenkollektiv liegen für diesen Endpunkt keine Ergebnisse vor. Der Anteil der Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen war sowohl im deutschen als auch europäischen Patientenkollektiv in der Vildagliptin-Kohorte niedriger als in der mit Sulfonylharnstoffen behandelten Kohorte (0,11 % vs. 0,41 % im deutschen bzw. 0,2 % vs. 0,7 % im europäischen Kollektiv). Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle wird mit Vildagliptin + Metformin unter zeitgleicher Vermeidung von Hypoglykämien erreicht.

Sowohl im europäischen als auch deutschen Patientenkollektiv erreichten nach 12 Monaten Behandlung mehr Patienten aus der Vildagliptin-Kohorte im Vergleich zur Sulfonylharnstoff-Kohorte den kombinierten Endpunkt aus HbA1c-Senkung unter 7 % ohne Hypoglykämie und ohne wesentliche Gewichtszunahme ($\geq 3\%$). Im deutschen Patientenkollektiv war der Unterschied zwischen den Kohorten statistisch signifikant (25,5 % vs. 14,7 % mit $p < 0,001$).

Insgesamt spiegeln die Daten die Problematik wider, dass aufgrund der erhöhten Hypoglykämierate unter Sulfonylharnstoffen die theoretisch mögliche Maximaldosierung dieser Wirkstoffe in der Praxis nicht ausgeschöpft werden kann, was letztlich in einer nicht ausreichenden Kontrolle des HbA1c-Wertes resultiert und damit Diabetes-bedingte Spätfolgen begünstigt.

Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen:

Die retrospektive Datenerhebung liefert wertvolle Erkenntnisse zu bedeutsamen Komplikationen einer Diabetes mellitus Typ-2 Erkrankung auf Basis einer Fallzahl, die valide Aussagen hierzu erlaubt. Zudem bildet die Analyse die Therapiesituation im Alltag ab. Der IMS-Analyse zufolge ist das makrovaskuläre Komplikationsrisiko unter Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren erhöht. Signifikant mehr DPP-4-Inhibitor-Patienten waren zum Ende dieses Zeitraumes frei von makrovaskulären Komplikationen verglichen mit Sulfonylharnstoff-Patienten ($p < 0,001$). Das Risiko für makrovaskulären Komplikationen insgesamt reduzierte sich (HR: 0,74 mit 95 %-KI: [0,67; 0,82]; $p < 0,001$) ebenso wie das Risiko für bestimmte Ereignisse wie periphere arterielle Verschlusskrankheit (HR: 0,73 mit 95 %-KI: [0,64; 0,84]; $p < 0,001$), koronare Herzkrankheit (HR: 0,74 mit 95 %-KI: [0,66; 0,83]; $p < 0,001$) und Schlaganfall (HR: 0,57 mit 95 %-KI: [0,47; 0,68]; $p < 0,001$). Das Risiko für einen Myokardinfarkt war tendenziell niedriger.

Das Hypoglykämierisiko war unter DPP4-Inhibitoren deutlich reduziert (HR: 0,218 mit 95 %-KI: [0,13; 0,36]; $p < 0,0001$). Der Anteil an Patienten mit Hypoglykämien nimmt bei den

Patienten mit Sulfonylharnstoff-Therapie stetig über die Zeit zu. Hypoglykämien ziehen letztlich Komplikationen nach sich. Der Auswertung aus dem IMS Disease Analyzer zufolge zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und dem Auftreten von Spätkomplikationen. Makrovaskuläre Komplikationen sind demnach mit einem Risikofaktor von etwa 1,6 (95 %-KI: [1,1; 2,22]) signifikant ($p = 0,011$) mit Hypoglykämien assoziiert. Unter DPP4-Inhibitoren war das Risiko für Therapieabbrüche signifikant niedriger (HR: 0,74 mit 95 %-KI: [0,71; 0,76]; $p < 0,001$).

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 und indirekten Vergleich wurden ausschließlich randomisierte RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte.

In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität (HbA1c-Senkung, Körpergewichtsveränderung, Inzidenzen von Hypoglykämien und UE) erhoben. In der Studie LAF237A2308 wurde zusätzlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Studien mit Endpunkten zur Mortalität waren nicht verfügbar. Die Studiendauer der ausgewählten RCT beträgt mindestens 24 Wochen.

Die Aussagekraft der oben genannten RCT ist somit als sehr hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind außerdem, wie in Abschnitt 4.2.5.1 ausführlich erläutert, patientenrelevant.

Die indirekten Vergleiche sind soweit durchführbar die bestverfügbare Evidenz, da keine direkten Vergleichsstudien existieren. Die Methodik des indirekten Vergleichs folgt den Empfehlungen des G-BA und IQWiG.

Daten der Studien LAF237A2403 und der IMS-Analyse werden ergänzend dargestellt und sind im Bereich der Fragestellung der Beurteilung der praktischen Anwendung die bestmögliche Evidenz.

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. 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.

Vildagliptin wie auch die anderen Vertreter der Klasse der DPP-4-Inhibitoren senken den HbA1c-Wert ohne einhergehende Gewichtszunahme oder Erhöhung des Hypoglykämierisikos (1) und weisen prinzipiell ein gutes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit auf (2). Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen treten unter Vildagliptin und Vergleichstherapie (Placebo und aktive Komparatoren) in ähnlicher Häufigkeit auf (69,1 %, 8,9 %, 5,7 % und 0,4 %, vs. 69,0 %, 9,0 %, 6,4 % und 0,4 %). Arzneimittel-bedingte unerwünschte Ereignisse und bestätigte Hypoglykämien sind unter Vildagliptin seltener als unter den Komparatoren (15,7 % vs. 21,7 % und 1,7 % vs. 5,8 %) (s. Meta-Analyse von Schweizer et al. (3)).

DPP-4-Inhibitoren erhöhen im Gegensatz zu anderen Substanzklassen wie Sulfonylharnstoffen das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen nicht (4;5). Aktuelle Meta-Analysen zufolge ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter DPP-4-Inhibitoren insgesamt, wie auch unter Vildagliptin im Speziellen, rund 50 % niedriger als unter anderen

Behandlungen (6;7). Für Vildagliptin zeigt sich aus einer gepoolten Analyse von Safety-Daten auf Basis prospektiv adjudizierter Ereignisse aus 25 Studien mit einer Studiendauer bis zu 2 Jahren kein erhöhtes Risiko für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse (8). Die Methodik entspricht den Vorgaben der EMA und FDA zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit eines oralen Antidiabetikums (9;57). Gegenüber allen Komparatoren lag dabei das relative Risiko (RR) unter 1. Dies gilt für die Gesamtpopulation bei einmal täglicher Gabe (RR: 0,88; 95 %-KI [0,37; 2,11]) und bei zweimal täglicher Gabe (RR: 0,84; 95 %-KI [0,62; 1,14]) ebenso wie für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (RR: 0,78; 95 %-KI [0,51; 1,19]). Die obere Grenze des 95 %-KI der zweimal täglichen Gabe lag mit 1,14 unterhalb der von der FDA geforderten maximalen Grenze von 1,3. Auch bei älteren Patienten konnte kein signifikant erhöhtes Risiko unter Vildagliptin festgestellt werden (RR: 1,04; 95 %-KI [0,62; 1,73]) (8). Die Inzidenzen für das akute Koronarsyndrom oder ein tödliches kardio-zerebrovaskuläres Ereignis waren unter Vildagliptin niedriger als unter Vergleichstherapie (8).

Ausmaß des Zusatznutzens von Vildagliptin:

Indikation	Evidenz	HbA1c	Körpergewicht	Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse	Ausmaß des Zusatznutzens
Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin (A1)	Direkter Vergleich aus RCT	=	✓✓	✓✓	✓✓	Beträchtlich
Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin mit Insulin (A2)	Direkter Vergleich aus RCT (✓✓	/	=	=	Gering
Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff (A3)	Kein Vergleich möglich	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht quantifizierbar

✓✓: Vildagliptin signifikant besser

✓: Vildagliptin tendenziell besser

=: kein Unterschied nachweisbar

/: Vildagliptin gewichtsneutral

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten und indirekten Vergleich wurden ausschließlich randomisierte RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität (HbA1c-Senkung, Körpergewichtsveränderung, Inzidenzen von Hypoglykämien und UE) erhoben. Die Aussagekraft der oben genannten RCT ist als sehr hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Die indirekten Vergleiche sind soweit durchführbar die best-verfügbare Evidenz, da keine direkten Vergleichsstudien existieren (siehe auch Abschnitt 4.4.1).

Der patientenrelevante Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann für die Patientenpopulation, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist (Kombinationstherapie Vildagliptin/Metformin – A1) als beträchtlich und für die Patientenpopulation, bei der Diät und Bewegung und eine stabile Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (Vildagliptin/Metformin in der Kombinationstherapie mit Insulin– A2) als gering beschrieben werden. Aufgrund der Studie der Klasse 1-Evidenz, die der Bewertung zugrunde liegt, kann dies als gesichert angesehen werden.

Für den Indikationsbereich der Kombinationstherapie von Vildagliptin/Metformin und einem Sulfonylharnstoff (A3) war mangels Daten die Berechnung eines Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Somit ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Vildagliptin gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht quantifizierbar.

Durch die Zulassung von Vildagliptin/Metformin steht Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapieoption zur Verfügung, die viele der derzeitigen ungelösten Herausforderungen in der Therapie dieser Erkrankung adressiert. Der medizinische Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich HbA1c-Wert, Körpergewicht und Hypoglykämierate sowie das gut untersuchte Sicherheitsprofil befürworten den Einsatz von Vildagliptin/Metformin zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 in den gemäß Zulassung in Frage kommenden Patientengruppen.

Darüber hinaus wurde in einer Meta-Analyse mehrerer Studie mit freien und Fixkombinationen antihyperglykämischer Substanzen (hauptsächlich Metformin + Sulfonylharnstoff und Metformin + Thiazolidindion) gezeigt, dass die Anwendung von Fixkombinationen mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle (HbA1c) und einer verbesserten Compliance (gemessen als „Medication Possession Ratio“ [MPR]) im Vergleich zur entsprechenden freien Kombination einhergeht. Dabei war der Vorteil der Fixkombination gegenüber der freien Kombination besonders ausgeprägt, wenn die Patienten entweder von einer Monotherapie auf die Kombinationstherapie als fixe oder freie Kombination umgestellt wurden oder wenn die Patienten zunächst eine freie Kombination erhielten und dann auf eine Fixkombination umgestellt wurden bzw. die freie Kombination beibehalten wurde (11).

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 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zweifach-Kombinationstherapie Vildagliptin mit Metformin: Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist (A1).	beträchtlich
Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin: Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (A2)	gering
Kombination Vildagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff: Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (A3)	nicht quantifizierbar

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum

Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-129: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
(entfällt)	

Nicht zutreffend.

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.

Das zugelassene Indikationsgebiet von Vildagliptin/Metformin unterteilt sich wie oben bereits dargestellt in mehrere Indikationsbereiche, nämlich die Kombinationstherapie aus Vildagliptin/Metformin, die Kombinationstherapie aus Vildagliptin/Metformin mit Insulin und die Kombinationstherapie aus Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoffen. Lediglich für die beiden erstgenannten Kombinationstherapien sind direkte Vergleichsdaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimperid mit Metformin bzw. Insulin mit Metformin vorhanden.

Für den Bereich der Kombinationstherapie mit Vildagliptin/Metformin und einem Sulfonylharnstoff ist für den geforderten Vergleich mit Insulin in Kombination mit Metformin ein indirekter Vergleich notwendig. Eine Studie des pU zur Dreifach-Kombinationstherapie im Vergleich zu Glimperid, Metformin und Placebo kann als Ausgangspunkt für einen indirekten Vergleich dienen. Die bibliografische Suche anhand der vordefinierten Kriterien

zur Studiendauer und Intervention ergab keine Möglichkeit für einen indirekten Vergleich. Ein indirekter Vergleich für diesen Indikationsbereich kann daher nicht durchgeführt werden.

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.

Die oben dargestellte Kohortenstudie LAF237A2403 (EDGE-Studie) liefert Daten zur Kombinationstherapie aus Vildagliptin und Metformin. Für diesen Indikationsbereich liegen zwar Daten aus direkten Vergleichsstudien vor. Daten der nicht-randomisierten Kohortenstudie werden aber ergänzend dargestellt, da sie wertvolle und umfangreiche Daten zur Therapie im Alltag liefert, die Daten aus RCT untermauern und die Übertragbarkeit auf die Praxis erlauben. Damit liefert der pharmazeutische Unternehmer eine breitere Evidenz als nur RCT. Die Studiendaten werden aufgrund ihrer Bedeutung auch den Zulassungsbehörden vorgelegt. Die Verfahrensordnung sieht explizit die Einreichung entsprechender Daten vor. Die eingereichten Daten aus IMS Disease-Analyzer Abfrage ermöglichen speziell eine Betrachtung des mit Sulfonylharnstoffen verknüpften Risikos für Hypoglykämien und makrovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu DPP4-Inhibitoren in der Praxis an einer sehr großen Zahl an Patienten. Der pharmazeutische Unternehmer ist bestrebt entsprechende Daten zu erheben und verfügbar zu machen. Derzeit werden Daten im DIALOGUE-Register erhoben (123).

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

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

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

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

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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

- 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 Europäische Arzneimittelagentur EMA empfiehlt in ihrer Richtlinie zur Durchführung von klinischen Studien in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 den HbA1c-Wert als Endpunkt zu verwenden. Die Rationale dafür ist das primäre Ziel solcher Studien, nämlich einen vorteilhaften Effekt der zu testenden Substanz auf die Blutzuckerkontrolle zu zeigen. Der meist akzeptierte Parameter zur Messung dieses Effektes ist der HbA1c (57).

Im Zusammenhang mit der Interpretation der aufgetretenen Hypoglykämien ist es wichtig, das Ausmaß der Senkung der HbA1c-Werte zu kennen, da nur dadurch eine sinnvolle Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes Hypoglykämien möglich ist.

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 Datenquellen auf.

A1: Vildagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimperid/Metformin oder ggf. Glibenclamid/Metformin

LAF237A2308 (Studie des pU, RCT – direkter Vergleich) (79;85-88),
ClinicalTrials.gov ID: NCT00106340 (83); ICTRP ID: NCT00106340 (84);

LAF237AFR03 (Studie des pU, RCT – direkter Vergleich) (99); ClinicalTrials.gov
ID: NCT01238978 (91); ICTRP ID: NCT01238978 (92); ICTRP ID: EUCTR2010-
020460-38-FR (93)

LAF237ADE06T (Studie des pU, RCT – direkter Vergleich) (81)(98);
ClinicalTrials.gov ID: NCT01565096 (89); ICTRP ID: EUCTR2011-004286-32-DE
(90)

Jeon 2011 (Studie Dritter, RCT – direkter Vergleich) (82)

A2: Vildagliptin/Metformin + Insulin im Vergleich zu Metformin + Insulin

LAF237A23135 (Studie des pU, RCT für indirekten Vergleich) (80;96);
ClinicalTrials.gov ID: NCT01224366 (94); ICTRP ID: NCT01224366 (95)

A3: Vildagliptin/Metformin/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin/Insulin

LAF237A23152 (Studie des pU, RCT für indirekten Vergleich) (120);
ClinicalTrials.gov ID: NCT01233622 (116); ICTRP ID: NCT01233622 (117); ICTRP
ID: CTRI/2010/091/002990 (118); ICTRP ID: EUCTR2010-021097-11-DE (119)

Ergänzende Studien:

LAF237A2403 (Kohortenstudie des pU) (121)

IMS-Analyse (retrospektive Datenbankanalyse) (5)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-
einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein
gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2010 May;20(4):224-35.
- (2) Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011 Nov;27 Suppl 3:57-64.:57-64.
- (3) 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. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:49-57.
- (4) Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von EM, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Jun 27.
- (5) 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 Obes Metab* 2012;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x.
- (6) Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012 Sep 15;110(6):826-33.

- (7) Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Feb;15(2):112-20.
- (8) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010 Jun;12(6):485-94.
- (9) FDA. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic therapies to treat type 2 Diabetes. Stand: 2008 December; URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf> (abgerufen am 22. Oct 2012).
- (10) European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) - Eucreas. Stand: 2011 April 1; URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000807/human_med_000770.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- (11) Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2012 Jun;28(6):969-77.
- (12) Blüher M, Lenhardt P, Mueller A, Pirkl F, Dworak M. Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich mit anderen oral verabreichten Antidiabetika bei Typ 2 Diabetikern - eine prospektive nicht-interventionelle Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2011;6:233-4.
- (13) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie* 2009;4:32-64.
- (14) Cryer PE, Davis SN, Shamooh H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003 Jun;26(6):1902-12.
- (15) Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin* 2010 Jun;26(6):1333-42.
- (16) 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 Sep;35(9):1897-901.
- (17) 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 Apr 15;301(15):1565-72.

- (18) Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: Mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:541-8.
- (19) 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 Obes Metab* 2010 May;12(5):431-6.
- (20) Songer TJ, Dorsey RR. High risk characteristics for motor vehicle crashes in persons with diabetes by age. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med* 2006;50:335-351.:335-51.
- (21) Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2011;14(5):665-71.
- (22) Doerfler, H., Haslbeck M. Diabetes mellitus. In: Doerfler H, Eisenmenger W, Lippert, H.-D., Wandl U, editors. *Medizinische Gutachten*. Springer; 2008.
- (23) Cox D, Gonder-Frederick L, McCall A, Kovatchev B, Clarke W. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice Supplement* 2002;(129):20-6.
- (24) Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab* 2013 Feb 1;n/a.
- (25) Hammer M, Lammert M, Mejias SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ* 2009;12(4):281-90.
- (26) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2000;321(7258):405-12.
- (27) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(24):2560-72.
- (28) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff J, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(24):2545-59.
- (29) Lammert M, Hammer M, Frier BM. Management of severe hypoglycaemia: cultural similarities, differences and resource consumption in three European countries. *Journal of Medical Economics* 2009;12(4):269-80.
- (30) Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Joensson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care* 2005;6(3):197-202.

- (31) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2011;6(Supplement 2):S131-S136.
- (32) Zeyfang A, Bahmann A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter - DDG Praxisleitlinie. *Diabetologie* 2010;5(Suppl 2):S166-S171.
- (33) Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2007;147(6):386-99.
- (34) Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008 Nov;31(11):2086-91.
- (35) Goldman-Levine JD. Beyond metformin: initiating combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2011 Dec;31(12 Suppl):44S-53S.
- (36) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012 Jun;55(6):1577-96.
- (37) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinieTherapie des Typ-2-Diabetes - Kurzfassung. Stand: 2013 March 13; URL: http://www.etracker.de/lnkcnt.php?et=WmgYP3&url=http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf&lnkname=nvl_therapie_kurz
- (38) 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-S27.
- (39) Abaira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2009;11(2):150-6.
- (40) Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006 Jan 17;174(2):185-6.
- (41) Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006 Jan 17;174(2):169-74.
- (42) Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 Mar;67(3):289-99.

- (43) Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlot M, Schramm TK, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:54.
- (44) Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010 Dec;53(12):2546-53.
- (45) Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
- (46) Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Schiffrin A, Suissa S. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 Apr;19(4):335-42.
- (47) Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006 May;49(5):930-6.
- (48) Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008 Aug;31(8):1672-8.
- (49) Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011 Aug;32(15):1900-8.
- (50) Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or gliclazide monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 Apr 6.
- (51) Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1990-1.
- (52) Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010 Aug;53(8):1631-7.

- (53) Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012 Apr;107(4):620-6.
- (54) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. 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. 2012.
- (55) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Persistence of treatment with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and France: a retrospective database analysis. 2012.
- (56) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. 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. 2012.
- (57) EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Stand: 2012 May 14;
- (58) IQWiG. Langwirksame Insulinaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-03. 2009 Feb 26. Report No.: 2009 Nr. 42.
- (59) ICH. Structure and Content of Clinical Study Reports - E3. Stand: 1995; URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/structure-and-content-of-clinical-study-reports.html>
- (60) IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.0. 23-9-2011.
- (61) Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992 Jul 18;305(6846):160-4.
- (62) Bullinger M, Kirchberger I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 1998.
- (63) Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1995;3:21-36.
- (64) Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993;4(353):365.
- (65) Grootenhuis PA, Snoek FJ, Heine RJ, Bouter LM. Development of a type 2 diabetes symptom checklist: a measure of symptom severity. *Diabet Med* 1994 Apr;11(3):253-61.

- (66) Secnik BK, Matza LS, Oglesby A, Malley K, Kim S, Hayes RP, et al. Patient-reported outcomes in a trial of exenatide and insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 2006 Oct 11;4:80.:80.
- (67) Bradley C, Plowright R, Stewart J, Valentine J, Witthaus E. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health Qual Life Outcomes* 2007 Oct 10;5:57.:57.
- (68) Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* 1990 Jun;7(5):445-51.
- (69) 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.
- (70) 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 Aug 8;308(6):581-90.
- (71) Jornayvaz FR. Weight and mortality in adults with diabetes. *JAMA* 2012 Nov 28;308(20):2080-1.
- (72) 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 Mar 28;373(9669):1083-96.
- (73) 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 Dec 2;363(23):2211-9.
- (74) 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 Nov 13;359(20):2105-20.
- (75) 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 Nov 5;366(9497):1640-9.
- (76) 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 May;41(5):e418-e426.
- (77) 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 Jan;52(1):65-73.

- (78) Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:5-9.
- (79) Novartis Pharmaceuticals. A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the long-term effect 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) - Clinical Study Report. 2008 Nov 11.
- (80) Novartis Pharmaceuticals. 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) - Clinical Study Report. 2012 Jan 24.
- (81) ikfe-CRO GmbH. Effect of adding Vildagliptin on beta cell function and cardiovascular risk markers in patients with moderate metabolic control during metformin monotherapy (LAF237ADE06T) - Clinical Study Report. 2012 Oct 30.
- (82) Jeon HJ, Oh TK. Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab J* 2011 Oct;35(5):529-35.
- (83) Novartis Pharmaceuticals. NCT00106340 - Vildagliptin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2308). Stand: 2012 December 28; URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106340?term=NCT00106340&rank=1> (abgerufen am 4. Mar 2013).
- (84) Novartis Pharmaceuticals. NCT00106340 - Vildagliptin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2308). Stand: 2013 January 7; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00106340> (abgerufen am 4. Mar 2013).
- (85) Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010 Sep;12(9):780-9.
- (86) Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2009;11(2):157-66.
- (87) Ahrén B, Foley JE, Ferrannini E, Matthews DR, Zinman B, Dejager S, et al. Changes in Prandial Glucagon Levels After a 2-Year Treatment With Vildagliptin or Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy. *Diabetes Care* 2010;33(4):730-2.

- (88) Gilet H, Gruenberger JB, Bader G, Viala-Danten M. Demonstrating the burden of hypoglycemia on patients' quality of life in diabetes clinical trials: measurement considerations for hypoglycemia. *Value Health* 2012 Dec;15(8):1036-41.
- (89) ikfe-CRO GmbH. NCT01565096 - Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Moderate Metabolic Control During Metformin Monotherapy (CLAF237ADE06T). Stand: 2012 March; URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565096?term=NCT01565096&rank=1>
- (90) ikfe-CRO GmbH. EUCTR2011-004286-32-DE - Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Moderate Metabolic Control During Metformin Monotherapy (CLAF237ADE06T). Stand: 2012 October; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004286-32-DE>
- (91) Novartis. NCT01238978 - Phase 4 Study in the Elderly Patients With T2DM (GLYCEMIA) (CLAF237AFR03). Stand: 2012 May; URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238978?term=NCT01238978&rank=1>
- (92) Novartis. NCT01238978 - Phase 4 Study in the Elderly Patients With T2DM (GLYCEMIA) (CLAF237AFR03). Stand: 2012 October; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01238978>
- (93) Novartis. EUCTR2010-020460-38-FR - 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). Stand: 2012 May; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020460-38-FR>
- (94) Novartis. NCT01224366 - Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CLAF237A23135). Stand: 2012 September; URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01224366?term=CLAF237A23135&rank=1>
- (95) Novartis. NCT01224366 - Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CLAF237A23135). Stand: 2012 September; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01224366>
- (96) Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013 Mar;15(3):252-7.
- (97) University Medical Centre Utrecht. EUCTR2009-010967-18-NL - 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). Stand: 2012 July 31; URL:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010967-18-NL>
- (98) Forst T, Dworak M, Berndt-Zipfel C, Loffler A, Klamp I, Mitry M, et al. Effect of vildagliptin compared to glimepiride on postprandial proinsulin processing in the beta cell of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013 Feb 5;10.
- (99) Novartis Pharmaceuticals. Etude prospective, randomisée, en ouvert évaluant le bénéfice clinique sur les hypoglycémies après 6 mois de l'ajout 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. (LAF237AFR03) - Clinical study report. 2012 Sep 20.
- (100) Novartis. Zusatzauswertungen zu relevanten Studien innerhalb des Dossiers zur Nutzenbewertung zu Vildagliptin. 2013 Mar.
- (101) Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl - Juni 2011. 2011.
- (102) BfArM. Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung (CLAF237A2308) - Bescheid. 26-4-2005.
- (103) IMS HEALTH GmbH & Co.OHG. Glimepirid als Add-on zu Metformin: Analyse zur initialen Dosierung von Glimepirid. 2012 Dec.
- (104) Novartis. Fachinformation Galvus - Oktober 2012. 2012.
- (105) Novartis. Fachinformation Eucreas - Oktober 2012. 2012.
- (106) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - Diabetes mellitus Typ 2. Stand: 2009;
- (107) Ferrannini E, Bader G, Ahren B, Fonseca V, Zinman B, Matthews D. Achieving the composite endpoint of HbA1c <7%, no hypos, and no weight gain: Comparison between vildagliptin and glimepiride after 2 years of treatment. 2011.
- (108) Bader G, Geransar P, Schweizer A. Vildagliptin more effectively achieves a composite endpoint of HbA1c < 7.0% without hypoglycaemia and weight gain compared with glimepiride after 2 years of treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2013.
- (109) Novartis. 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 (LAF237A2303) - Clinical Study Report. 2005 Nov 22.
- (110) Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wandell P. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Apr;92(1):19-25.

- (111) 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. *Diabetes Obes Metab* 2010 Jun;12(6):495-509.
- (112) Busch SJ, Hoffmann P, Sahota P, Johnson R, Kothny W, Meyer F, et al. Studies in rodents with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin to evaluate possible drug-induced pancreatic histological changes that are predictive of pancreatitis and cancer development in man. *Diabetes Obes Metab* 2013 Jan;15(1):72-6.
- (113) Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009 May;32(5):834-8.
- (114) Novartis. Periodic Safety Update Report 8 - Vildagliptin. 2012 Apr 19.
- (115) Schweizer A, Dejager S, Foley JE. Impact of insulin resistance, body mass index, disease duration, and duration of metformin use on the efficacy of vildagliptin. *Diabetes Ther* 2012 Nov;3(1):8.
- (116) Novartis. NCT01233622, Safety and Efficacy of Galvus as add-on Therapy to Metformin Plus Glimepiride (Vildagliptin) (LAF237A23152). Stand: 2012 September 4; URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01233622?term=NCT01233622&rank=1>
- (117) Novartis. NCT01233622 - 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). Stand: 2012 October 17; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01233622>
- (118) Novartis. CTRI/2010/091/002990, 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). Stand: 2013 January 7; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002990>
- (119) Novartis. EUCTR2010-021097-11-DE - 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 (LAF237A23152). Stand: 2010; URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2010-021097-11-DE> (abgerufen am 4. Mar 2013).
- (120) Novartis Pharmaceuticals. 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 (LAF237A23152) - Clinical Study Report. 2012 Feb 22.

- (121) Novartis. A multinational, multicenter, post-authorization, prospective observational cohort study to assess the profile of vildagliptin and the fixed-dose combination of vildagliptin/metformin relative to comparator OAD drugs in patients with type 2 diabetes in a real-world setting (LAF237A2403) - Clinical Study Report. 2012 May 30.
- (122) Dworak M, Gruenberger JM, Bader G. Effectiveness of vildagliptin compared to sulfonylureas in type 2 diabetes patients in Germany: results from a large real-life cohort study. 2012.
- (123) Novartis Pharma GmbH. DIALOGUE - Evaluation of treatment patterns for hypertensive diabetics to meet blood-pressure and glucose targets . Stand: 2012 October 26; URL: http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/nisdb/nis-details/_864
- (124) Novartis Pharmaceuticals. NCT01649466 - Safety and Efficacy of Vildagliptin Versus NPH Insulin add-on to Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. (BENEFIT) (CLAF237ADE08). Stand: 2012 September; URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649466?term=NCT01649466&rank=1>
- (125) Novartis Pharmaceuticals. EUCTR2012-001143-46-DE - Safety and Efficacy of Vildagliptin Versus NPH Insulin add-on to Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. (BENEFIT) (CLAF237ADE08). Stand: 2012 October 16; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001143-46-DE>
- (126) Einfluss von Vildagliptin auf die Betazellfunktion und den Betazellumsatz beim Menschen (LAF237ADE04T) - Clinical Study Report. 2012 May 31.
- (127) Novartis Pharmaceuticals. EUCTR2007-001049-16-GB, 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. (LAF237AGB01). Stand: 2012 March 19; URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001049-16
- (128) 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 (LAF237A23155). Stand: 2012 October 17; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01582230>
- (129) Novartis Pharmaceuticals. 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, (LAF237A23155). Stand: 2013 February 8; URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582230?term=NCT01582230&rank=1> (abgerufen am 4. Mar 2013).
- (130) Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLMF237A1301). Stand: 2012 October

- 8; URL:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497522?term=NCT01497522&rank=1>
(abgerufen am 7. Feb 2012).
- (131) Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes (CLMF237A1301). Stand: 2012 October 17; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497522>
(abgerufen am 7. Feb 2012).
- (132) Novartis Pharmaceuticals. NCT01357252 - Vildagliptin add-on to Glimepiride Versus Placbeo Added to Glimepiride in Type 2 Diabetes (CLAF237A23154). Stand: 2013 February 8; URL:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01357252?term=NCT01357252&rank=1>
(abgerufen am 4. Mar 2013).
- (133) Novartis Pharmaceuticals. NCT01357252 - Vildagliptin add-on to Glimepiride Versus Placbeo Added to Glimepiride in Type 2 Diabetes (CLAF237A23154). Stand: 2012 November 5; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01357252>
(abgerufen am 4. Mar 2013).
- (134) Novartis Pharmaceuticals. NCT01686932, Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function (CGM-VISIT), (LAF237ADE07). Stand: 2012 December 20; URL:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01686932?term=CLAF237ADE07&rank=1>
(abgerufen am 4. Mar 2013).
- (135) Novartis Pharmaceuticals. NCT01686932, Vildagliptin vs Sitagliptin add-on to Insulin - Impact on Glycemic Profile and Correlation of Hypoglycemic Episodes and Heart Function CGM-VISIT, (LAF237ADE07). Stand: 2013 January 7; URL:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01686932> (abgerufen am 4. Mar 2013).
- (136) Novartis Pharmaceuticals. EUCTR2011-006118-15-DE, Comparison of the glyceimic profiles of vildagliptin and sitagliptin treatment in type-2 diabetic patients (LAF237ADE07). Stand: 2012 August 28; URL:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006118-15-DE>
(abgerufen am 4. Mar 2013).
- (137) Novartis Pharmaceuticals. NCT01541956, Efficacy of Vildagliptin as an Add-on Therapy to Metformin Compared to Metformin Up-Titration in Chinese Patients With Type 2 Diabetes.(VISION), (LAF237ACN01). Stand: 2012 August 6; URL:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541956?term=CLAF237ACN01&rank=1>
- (138) Novartis Pharmaceuticals. NCT01541956, Efficacy of Vildagliptin as an Add-on Therapy to Metformin Compared to Metformin Up-Titration in Chinese Patients With Type 2 Diabetes.(VISION), (LAF237ACN01). Stand: 2012 October 17; URL:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01541956>

- (139) Novartis Pharmaceuticals. NCT01528254, VERIFY:A Study to Compare Combination Regimen With Vildagliptin & Metformin Versus Metformin in Treatment-naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (0), (LAF237A23156). Stand: 2012 October 8; URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01528254?term=CLAF237A23156&rank=1>
- (140) Novartis Pharma Services. EUCTR2011-003712-23-LT, A study to compare combination regimen with vildagliptin & metformin versus metformin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus, (LAF237A23156). Stand: 2012 October 2; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003712-23-LT>
- (141) Novartis. NCT01356381 - Study to Assess the Effect of 24 Weeks of Treatment With Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2389). Stand: 2012 November; URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01356381?term=CLAF237A2389&rank=1>
- (142) Novartis. NCT01356381 - Study to Assess the Effect of 24 Weeks of Treatment With Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes (CLAF237A2389). Stand: 2012 November; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01356381>
- (143) Novartis Pharmaceuticals. NCT01758380 - Vildagliptin Compared to Gliclazide as Dual Therapy With Metformin in Muslim Patients With Type 2 Diabetes Fasting During Ramadan (STEADFAST) (LAF237A2411). Stand: 2013 February 8; URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01758380?term=CLAF237A2411&rank=1>
- (144) Novartis. EUCTR2011-005499-41-DK - 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 (LAF237A2411). Stand: 2012 December 10; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005499-41-DK>
- (145) Novartis Pharmaceuticals. NCT01766778 - Early add-on Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled Metformin (LAF237AHK01). Stand: 2013 January 14; URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01766778?term=CLAF237AHK01&rank=1>
- (146) Novartis. NCT01766778 - A Local Phase IV, Multicenter, Open-label Study to Evaluate Early add-on Galvus (Vildagliptin) in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled Metformin (LAF237AHK01). Stand: 2013 January 21; URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01766778>

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Recherche zu Abschnitt 4.3.1.1 und 4.3.2.1

Thema:

RCT zu Vildagliptin bei Diabetes mellitus Typ 2

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, 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	06.02.2013	
Zeitsegment	1946 to January Week 4, 2013 / February 05, 2013	
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	exp vildagliptin/	0
2	vildagliptin*.mp.	411
3	galvus*.mp.	10
4	jalra*.mp.	1
5	xiliarx*.mp.	1
6	equa.mp.	5
7	NVP-LAF237.mp.	5
8	(nvp adj laf adj 237*).mp.	1
9	LAF237*.mp.	18
10	LAF-237*.mp.	5
11	DPP728*.mp.	15
12	DPP-728*.mp.	0
13	TP-LAF237*.mp.	0
14	(tp adj laf adj 237*).mp.	0
15	NVP-DPP728*.mp.	15
16	(nvp adj dpp adj 728*).mp.	0
17	274901-16-5.rm.	0
18	or/1-17	441
19	randomized controlled trial.pt.	339213
20	randomized.mp.	502180
21	placebo.mp.	145012
22	or/19-21	547844
23	18 and 22	152

Datenbank EMBASE		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 06.02.2013		
Zeitsegment 1974 to 2013 February 05		
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	exp vildagliptin/	1644
2	vildagliptin*.mp.	1711
3	galvus*.mp.	269
4	jalra*.mp.	8
5	xiliarx*.mp.	5
6	equa.mp.	17
7	NVP-LAF237.mp.	9
8	(nvp adj laf adj 237*).mp.	19
9	LAF237*.mp.	32
10	LAF-237*.mp.	229
11	DPP728*.mp.	47
12	DPP-728*.mp.	93
13	TP-LAF237*.mp.	0
14	(tp adj laf adj 237*).mp.	0
15	NVP-DPP728*.mp.	47
16	(nvp adj dpp adj 728*).mp.	79
17	274901-16-5.rm.	1493
18	or/1-17	1780
19	random*.tw.	794403
20	Placebo:.mp.	307043
21	Double-blind:.tw.	140375
22	or/19-21	995898
23	18 and 22	705

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 06.02.2013		
Zeitsegment January 2013		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp vildagliptin/	0
2	vildagliptin*.mp.	81
3	galvus*.mp.	1
4	jalra*.mp.	0
5	xiliarx*.mp.	0
6	equa.mp.	1
7	NVP-LAF237.mp.	0
8	(nvp adj laf adj 237*).mp.	0
9	LAF237*.mp.	3
10	LAF-237*.mp.	0
11	DPP728*.mp.	1
12	DPP-728*.mp.	0
13	TP-LAF237*.mp.	0
14	(tp adj laf adj 237*).mp.	0
15	NVP-DPP728*.mp.	1
16	(nvp adj dpp adj 728*).mp.	0
17	274901-16-5.rn.	0
18	or/1-17	85

Datenbank COCHRANE Database of Systematic Reviews		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 06.02.2013		
Zeitsegment 2005 to December 2012		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp vildagliptin/	0
2	vildagliptin*.mp.	4
3	galvus*.mp.	0
4	jalra*.mp.	0
5	xiliarx*.mp.	0
6	equa.mp.	0
7	NVP-LAF237.mp.	0
8	(nvp adj laf adj 237*).mp.	0
9	LAF237*.mp.	0
10	LAF-237*.mp.	0
11	DPP728*.mp.	0
12	DPP-728*.mp.	0
13	TP-LAF237*.mp.	0
14	(tp adj laf adj 237*).mp.	0
15	NVP-DPP728*.mp.	0
16	(nvp adj dpp adj 728*).mp.	0
17	274901-16-5.rn.	0
18	or/1-17	4

Recherche zu Abschnitt 4.3.1.1

Thema:

RCT zu Metformin bei Diabetes mellitus Typ 2

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, 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	05.02.2013	
Zeitsegment	1946 to Week 4 2013 / February 04, 2013	
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	MODY.mp.	774
2	niddm.mp.	6736
3	t2dm.mp.	4467
4	t2d.mp.	1723
5	dm2.mp.	1054
6	dm 2.mp.	351
7	((type2 or type 2 or typeII or type II) and (diabet* or dm)).mp.	99675
8	((late or adult* or matur* or slow or stabl*) adj3 onset) and diabet*).mp.	3229
9	((non insulin or noninsulin) adj dependen*) and diabet*).mp.	11675
10	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	74902
11	exp Biguanides/	15898
12	exp metformin/	5989
13	metformin.mp.	8752
14	adx155.mp.	0
15	adx 155.mp.	0
16	la6023.mp.	0
17	la 6023.mp.	9
18	smp862.mp.	0
19	smp 862.mp.	0
20	fortamet.mp.	0
21	glucophag*.mp.	85
22	glumetza.mp.	5
23	glycoran.mp.	0
24	melbin.mp.	2
25	metcontrol.mp.	0
26	metgluco.mp.	0
27	riomet.mp.	0
28	or/1-10	105149
29	or/11-27	18609
30	and/28-29	4925

31	randomized controlled trial.pt.	339116
32	randomized.mp.	501884
33	placebo.mp.	144940
34	or/31-33	547523
35	and/30,34	1432

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2013	
Zeitsegment	1974 to 2013 February 1	
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	MODY.mp.	1235
2	niddm.mp.	8066
3	t2dm.mp.	8504
4	t2d.mp.	3684
5	dm2.mp.	1862
6	dm 2.mp.	478
7	((type2 or type 2 or typeII or type II) and (diabet* or dm)).mp.	103758
8	((late or adult* or matur* or slow or stabl*) adj3 onset) and diabet*)	5058
9	((non insulin or noninsulin) adj dependen*) and diabet*).mp.	124645
10	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	121265
11	exp *metformin/	8300
12	metformin.ti,ab.	12304
13	adx155.ti,ab.	0
14	adx 155.ti,ab.	0
15	la6023.ti,ab.	0
16	la 6023.ti,ab.	8
17	smp862.ti,ab.	0
18	smp 862.ti,ab.	0
19	fortamet.ti,ab.	0
20	glucophag*.ti,ab.	139
21	glycoran.ti,ab.	0
22	glumetza.ti,ab.	8
23	melbin.ti,ab.	3
24	metcontrol.ti,ab.	0
25	metgluco.ti,ab.	0
26	riomet.ti,ab.	0
27	biguanid*.ti,ab.	2707
28	or/1-10	157869
29	or/11-27	15920
30	and/28-29	7954

31	random:.tw.	793855
32	placebo:.mp.	306900
33	double-blind:.tw.	140307
34	or/31-33	995278
35	and/30,34	2640

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 05.02.2013		
Zeitsegment January 2013		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	6580
2	MODY.mp.	4
3	niddm.mp.	930
4	t2dm.mp.	368
5	t2d.mp.	64
6	dm2.mp.	69
7	dm 2.mp.	20
8	((type2 or type 2 or typeII or type II) and (diabet* or dm)).mp.	8754
9	((late or adult* or matur* or slow or stabl*) adj3 onset) and diabet*).mp.	129
10	((non insulin or noninsulin) adj dependen*) and diabet*).mp.	2021
11	or/1-10	9410
12	exp metformin/	1151
13	metformin.mp.	1681
14	adx155.mp.	0
15	adx 155.mp.	0
16	la6023.mp.	0
17	la 6023.mp.	0
18	smp862.mp.	0
19	smp 862.mp.	0
20	fortamet.mp.	0
21	glucophag*.mp.	18
22	glumetza.mp.	0
23	Glycoran.mp.	0
24	melbin.mp.	0
25	metcontrol.mp.	0
26	metgluco.mp.	0
27	riomet.mp.	0
28	biguanid*.mp.	275
29	exp biguanides/	2531
30	or/12-29	3154
31	and/11,30	1039

Datenbank COCHRANE Database of Systematic Reviews		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 05.02.2013		
Zeitsegment 2005 - December 2012		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MODY.mp.	14
2	niddm.mp.	20
3	t2dm.mp.	13
4	t2d.mp.	1
5	dm2.mp.	5
6	dm 2.mp.	0
7	((type 2 or type2 or typeII or type II) and (diabet* or dm)).mp.	352
8	((late or adult* or matur* or slow or stabl*) adj3 onset) and diabet*).mp.	43
9	((non insulin or noninsulin) adj dependen*) and diabet*).mp.	68
10	metformin.mp.	89
11	adx155.mp.	0
12	adx 155.mp.	0
13	la6023.mp.	0
14	la 6023.mp.	0
15	smp862.mp.	0
16	smp 862.mp.	0
17	fortamet.mp.	0
18	glucophag*.mp.	6
19	glumetza.mp.	0
20	glycoran.mp.	0
21	melbin.mp.	0
22	metcontrol.mp.	0
23	metgluco.mp.	0
24	riomet.mp.	0
25	biguanid*.mp.	25
26	or/1-9	403
27	or/10-25	94
28	and/26-27	74

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Recherche zu Abschnitt 4.3.1.1 und 4.3.2.1**Vildagliptin**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.02.2013
Suchstrategie	diabetes [CONDITIONS] AND ("vildagliptin" OR "LMF" OR "LAF" OR "Galvus") [INTERVENTIONS]
Treffer	130

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.02.2013
Suchstrategie	diabetes [CONDITION] AND ("vildagliptin" OR "LAF" OR "LMF" OR "Galvus") [INTERVENTION]
Treffer	209

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	09.10.2012
Suchstrategie	diabetes[CONDITION] AND ("vildagliptin" OR "LAF237" OR "LAF 237") [INTERVENTION]
Treffer	195

Recherche zu Abschnitt 4.3.1.1

Metformin

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.02.2013
Suchstrategie	diabetes [CONDITIONS] AND ("metformin" OR "glucophage" OR "fortamet" OR "glumetza" OR "glycoran" OR "melbin" OR "metcontrol" OR "metgluco" OR "riomet") [INTEVENTIONS]
Treffer	785

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.02.2013
Suchstrategie	diabetes[CONDITION] AND ("metformin" OR "glucophage" OR "fortamet" OR "glumetza" OR "glycoran" OR "melbin" OR "metcontrol" OR "metgluco" OR "riomet") [INTERVENTION]
Treffer	699

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Recherche: Vildagliptin

Studie	Ausschlussgrund
Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. „Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus.“ Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2)	Review ohne zusätzliche relevante Studien
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.” J Clin Pharm Ther. 2012 Aug;37(4):386-98.	Meta-Analyse ohne zusätzliche relevante Studien
Guarino E, Nigi L, Patti A, Fondelli C, Dotta F. „Combination therapy with metformin plus vildagliptin in type 2 diabetes mellitus.“ Expert Opin Pharmacother. 2012 Jun;13(9):1377-84.	Review ohne zusätzliche relevante Studien
Zhan Mei, Wu Feng-bo, Huang Jing, Tang Yao „Vildagliptin versus Placebo in Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis“ Chin J Evid-based Med 2011, 11(9): 1070-1077	Review ohne zusätzliche relevante Studien
Dejager S, Schweizer A. “Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: Clinical experience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management.” Diabetes Ther. 2011 May;2(2):51-66.	Review ohne zusätzliche relevante Studien
Otterbeck PE, Banerji MA „The efficacy and safety of	Review ohne zusätzliche relevante Studien

<p>vildagliptin in the GALIANT trial: chronic kidney disease and other applications“ Expert Rev. Endocrinol. Metab. 2011 March 6(2) :143-151.</p>	
<p>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.” Vasc Health Risk Manag. 2011;7:49-57.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>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.” Diabetes Obes Metab. 2010 Jun;12(6):495-509.</p>	<p>Meta-Analyse ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Drug evaluation: vildagliptin-metformin single-tablet combination. Adv Ther. 2009 Feb;26(2):138-54.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Pratley RE, Schweizer A, Rosenstock J, Foley JE, Banerji MA, Pi-Sunyer FX, Mills D, Dejager S. “Robust improvements in fasting and prandial measures of beta-cell function with vildagliptin in drug-naïve patients: analysis of pooled vildagliptin monotherapy database.” Diabetes Obes Metab. 2008 Sep;10(10):931-8.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>

<p>Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, Dejager S. „Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy.” Diabetes Care. 2007 Dec;30(12):3017-22.</p>	<p>Meta-Analyse ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Ahrén 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.” Horm Metab Res. 2007 Nov;39(11):826-9.</p>	<p>Keine relevanten Endpunkte untersucht</p>
<p>Gibbs JP, Fredrickson J, Barbee T, Correa I, Smith B, Lin SL, Gibbs MA. “Quantitative model of the relationship between dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition and response: meta-analysis of alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin efficacy results.” J Clin Pharmacol. 2012 Oct;52(10):1494-505.</p>	<p>Meta-Analyse ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Pan C, Xing X, Han P, Zheng S, Ma J, Liu J, Lv X, Lu J, Bader G; Institution Investigators. “Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus.” Diabetes Obes Metab. 2012 Aug;14(8):737-44.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (direkte Evidenz vorhanden)</p>
<p>Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Cicero AF, Maffioli P. “Vildagliptin added to metformin on β-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients.” Diabetes Technol Ther. 2012 Jun;14(6):475-84.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (direkte Evidenz vorhanden)</p>

<p>Filozof C, Schwartz S, Foley JE. „Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin.” World J Diabetes. 2010 Mar 15;1(1):19-26.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (direkte Evidenz vorhanden)</p>
<p>Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. “Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial.” Diabetes Obes Metab. 2011 Oct;13(10):947-54.</p>	<p>Patientenkollektiv ungeeignet</p>
<p>Foley JE, Bunck MC, Möller-Goede DL, Poelma M, Nijpels G, Eekhoff EM, Schweizer A, Heine RJ, Diamant M. „Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: a randomised controlled trial.” Diabetologia. 2011 Aug;54(8):1985-91.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (indirekter Vergleich über Komparator Gliclazid gewählt)</p>
<p>Filozof C, Gautier JF. “A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study.” Diabet Med. 2010 Mar;27(3):318-26.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT (kein Vergleich gegen Gliclazid möglich, sondern nur gegen Glimperid oder Glibenclamide) und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt</p>
<p>Schweizer A, Dejager S, Bosi E. “Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial.” Diabetes Obes Metab. 2009 Aug;11(8):804-12.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (indirekter Vergleich über Komparator Gliclazid gewählt)</p>

<p>Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. “Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.” Diabetes Obes Metab. 2009 Jun;11(6):589-95.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (direkte Evidenz vorhanden)</p>
<p>Rosenstock J, Niggli M, Maldonado-Lutomirsky M. “Long-term 2-year safety and efficacy of vildagliptin compared with rosiglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus.” Diabetes Obes Metab. 2009 Jun;11(6):571-8.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (indirekter Vergleich über Komparator Gliclazid gewählt)</p>
<p>Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. “Vildagliptin plus metformin combinationv therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus.” Diabetes Obes Metab. 2009 May;11(5):506-15.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (direkte Evidenz vorhanden)</p>
<p>Göke B, Hershon K, Kerr D, Calle Pascual A, Schweizer A, Foley J, Shao Q, Dejager S. “Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin.” Horm Metab Res. 2008 Dec;40(12):892-5.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (indirekter Vergleich über Komparator Gliclazid gewählt)</p>
<p>Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. “Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus.” Horm Metab Res. 2008 Jun;40(6):427-30.</p>	<p>Einsatz von Insulinanaloga</p>

<p>Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, Wang Y, Foley JE. “Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial.” Diabet Med. 2008 Apr;25(4):435-41.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (indirekter Vergleich über Komparator Gliclazid gewählt)</p>
<p>Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. “Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study.” Diabetes Obes Metab. 2008 Jan;10(1):82-90.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (direkte Evidenz vorhanden)</p>
<p>Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. “Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes.” Diabet Med. 2007 Sep;24(9):955-61.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (indirekter Vergleich über Komparator Gliclazid gewählt)</p>
<p>Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. “Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes.” Diabetologia. 2007 Jun;50(6):1148-55.</p>	<p>Einsatz von Insulinaloga</p>
<p>Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. „Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study.” Horm Metab Res. 2007 Mar;39(3):218-23.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (indirekter Vergleich über Komparator Gliclazid gewählt)</p>

<p>Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. “Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.” Diabetes Care. 2007 Apr;30(4):890-5.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (direkte Evidenz vorhanden)</p>
<p>Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. “Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes.” Diabetes Res Clin Pract. 2007 Apr;76(1):132-8.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (indirekter Vergleich über Komparator Gliclazid gewählt)</p>
<p>Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. „Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study.” Diabetes Obes Metab. 2007 Mar;9(2):166-74.</p>	<p>Vildagliptin Add-on Pioglitazon im Dossier nicht untersucht</p>
<p>Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. “Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial.” Diabetes Care. 2007 Feb;30(2):217-23. Erratum in: Diabetes Care. 2007 May;30(5):1330.</p>	<p>Komparator entspricht nicht zVT und Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich benötigt (indirekter Vergleich über Komparator Gliclazid gewählt)</p>
<p>Kim SW, Baik SH, Yoon KH, Lee HW, Filozof C. “Efficacy and safety of vildagliptin/pioglitazone combination therapy in Korean patients with diabetes.” World J Diabetes. 2010 Nov 15;1(5):153-60.</p>	<p>Vildagliptin Add-on Pioglitazon im Dossier nicht untersucht</p>
<p>Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the</p>	<p>Studie ohne relevante Intervention</p>

<p>sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes Horm.Metab Res. 2009 Dez, 41(12): 905-909</p>	
<p>Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjornsdotti S, Camisasca RP, Couturier A, Baron MA. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes, Obesity & Metabolism. 2008;10(11):1047-1056</p>	Studie ohne relevante Intervention
<p>Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. „Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes.“ Obes Metab. 2013 Feb;15(2):112-20.</p>	Meta-Analyse ohne zusätzliche relevante Studien
<p>Lukashevich V, Schweizer A, Foley JE, Dickinson S, Groop PH, Kothny W. “Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment.” Vasc Health Risk Manag. 2013;9:21-8.</p>	Patientenkollektiv ungeeignet, eingeschränkte Patientenpopulation
<p>Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Raghianti B, Monami F, Marchionni N, Mannucci E. „Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials.” Adv Ther. 2012 Sep;29(9):736-46.</p>	Meta-Analyse ohne zusätzliche relevante Studien
<p>Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. „Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis.” Ann Pharmacother. 2012 Nov;46(11):1453-69.</p>	Meta-Analyse ohne zusätzliche relevante Studien
<p>Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. “One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and</p>	Patientenkollektiv ungeeignet, eingeschränkte Patientenpopulation

moderate or severe renal impairment.” Diabetes Obes Metab. 2012 Nov;14(11):1032-9.	
Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Maffioli P. “Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study.” Expert Opin Pharmacother. 2012 Dec;13(18):2581-91.	Patientenkollektiv ungeeignet, entspricht nicht dem Label

Recherche: Metformin

Studie	Ausschlussgrund
Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. “Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis.” Diabetes Obes Metab. 2012 Sep;14(9):810-20.	Review ohne zusätzliche relevante Studien
Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. ”Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses.” BMJ. 2012 Apr 19;344:e1771.	Review ohne zusätzliche relevante Studien
Mu PW, Chen YM, Lu HY, Wen XQ, Zhang YH, Xie RY, Shu J, Wang MM, Zeng LY. “Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes.” Diabetes Metab Res Rev. 2012 Mar;28(3):236-40.	Einsatz von Insulinanaloga (Insulin Glargine)
Bailey CJ. “Diabetes: insulin plus metformin for T2DM--are there benefits?” Nat Rev Endocrinol. 2012 Jun 26;8(8):449-50.	Review ohne zusätzliche relevante Studien

<p>McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. “Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis.” Open Med. 2011;5(1):e35-48.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Onuchin SG, Elsukova OS, Solov'ev OV, Onuchina EL. “Capabilities of hypoglycemic therapy in women with decompensated type 2 diabetes mellitus”. Ter Arkh. 2010;82(8):34-41.</p>	<p>Patientenkollektiv ungeeignet</p>
<p>Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. “Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better?” Diabetes Care. 2009 Oct;32(10):1789-95.</p>	<p>Einsatz von Insulinanaloga</p>
<p>Hartemann-Heurtier A, Halbron M, Golmard JL, Jacqueminet S, Bastard JP, Rouault C, Ayed A, Pieroni L, Clément K, Grimaldi A. “Effects of bed-time insulin versus pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes.” Diabetes Res Clin Pract. 2009 Oct;86(1):37-43.</p>	<p>Studie ohne relevante Intervention</p>
<p>Abaira C, Duckworth WC, Moritz T; VADT Group. “Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report.” Diabetes Obes Metab. 2009 Feb;11(2):150-6.</p>	<p>Anpassung der Therapie im Laufe der Studie</p>

<p>Fajardo Montañana C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M. “Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial.” Diabet Med. 2008 Aug;25(8):916-23.</p>	<p>keine getrennte Auswertung der Gruppen mit Metformin-Behandlung/ ohne Metformin-Behandlung</p>
<p>Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P. “Weight gain in type 2 diabetes mellitus.” Diabetes Obes Metab. 2007 May;9(3):386-93.</p>	<p>Einsatz von Insulinanaloga</p>
<p>Raskin P. “Can glycemic targets be achieved-- in particular with two daily injections of a mix of intermediate- and short-acting insulin?” Endocr Pract. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:52-4.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Eskesen S, Kelsberg G, Hitchcock K, Lo V. “Clinical inquiries. What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes?” J Fam Pract. 2006 Nov;55(11):1001-3.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Krawczyk A., Gajer G., Grzeszczak W., Strojek K „ The impact of metformin on metabolic control in obese type 2 diabetic patients treated with insulin. Preliminary observation. [Polish] Wpływ metforminy na wyrownanie metaboliczne u otyłych chorych na cukrzyce typu 2 leczonych insulina. Obserwacja wstepna.“ Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna 2005;5(1):47-51</p>	<p>Patientenkollektiv ungeeignet</p>

<p>Ebell MH. “Insulin monotherapy vs. combination therapy.” Am Fam Physician. 2005 Mar 1;71(5):899.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Hermann LS, Melander A. “Combination treatment with insulin and metformin in type 2 diabetes. Improves glycemic control and prevents weight gain”. Lakartidningen. 1999 Dec 15;96(50):5616-9.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. “Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus.” Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD003418.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>van Avendonk MJ, Rutten GE. “Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?” Diabetes Obes Metab. 2009 May;11(5):415-32.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Heller SR; ADVANCE Collaborative Group. “A summary of the ADVANCE Trial.” Diabetes Care. 2009 Nov;32 Suppl 2:S357-61.</p>	<p>Studie ohne relevante Intervention</p>
<p>Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. “Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients.” Diabetes Care. 1995 Mar;18(3):307-14.</p>	<p>keine getrennte Auswertung verschiedener oraler Antidiabetika möglich</p>

<p>Turner R. “Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.” Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Erratum in: Lancet 1998 Nov 7;352(9139):1558.</p>	<p>Anpassung der Therapie im Laufe der Studie</p>
<p>Hermann LS. “Optimising therapy for insulin-treated type 2 diabetes mellitus.” Drugs Aging. 2000 Oct;17(4):283-94.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P; INS-2061 Study Team. “Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis.” Diabetes Care. 2003 Aug;26(8):2238-43.</p>	<p>Komparator nicht näher spezifiziert/ungeeignet</p>
<p>Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, Donker AJ, Stehouwer CD. “Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes.” Diabetes Care. 2002 Dec;25(12):2133-40.</p>	<p>Studiendauer zu kurz (< 24 Wochen)</p>
<p>Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, Fulcher G, Ligthelm RJ, Brown P, Gylvin T, Kawamori R. “Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis.” Clin Ther. 2009 Aug;31(8):1641-51.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>

<p>Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, Musser BJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. “Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes.” BMC Endocr Disord. 2010 Apr 22;10:7.</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Lerch C, Richter B. „Combination therapy with insulin and oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. [German] Kombinationstherapie mit insulin und oralen antidiabetika bei diabetes mellitus typ 2: Eine systematische übersicht.“ Zeitschrift für Allgemeinmedizin 2010 Jan; 86(1):6-13</p>	<p>Review ohne zusätzliche relevante Studien</p>
<p>Harrison LB, Adams-Huet B, Raskin P, Lingvay I. “β-cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy.” Diabetes Care. 2012 Jul;35(7):1406-12.</p>	<p>Komparator nicht näher spezifiziert/ungeeignet</p>
<p>Varewijck AJ, Janssen JA, Vähätalo M, Hofland LJ, Lamberts SW, Yki-Järvinen H. “Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly.” Diabetologia. 2012 Apr;55(4):1186-94.</p>	<p>Einsatz von Insulinanaloga</p>
<p>Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJ, Stehouwer CD. “Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus.” Arch Intern Med. 2009 Mar 23;169(6):616-25.</p>	<p>Langzeitstudie (4 Jahre); somit deutliche Abweichung der Studiendauer von der der eingeschlossenen Studien, so dass das Poolen der Ergebnisse in diesem Fall nicht valide wäre</p>

<p>Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. „Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study.“ Diabetologia. 2006 Mar;49(3):442-51.</p>	Einsatz von Insulinanaloga
<p>Hermann LS, Kalén J, Katzman P, Lager I, Nilsson A, Norrhamn O, Sartor G, Ugander L. „Long-term glycaemic improvement after addition of metformin to insulin in insulin-treated obese type 2 diabetes patients.“ Diabetes Obes Metab. 2001 Dec;3(6):428-34.</p>	Keine zu verwendenden Ergebnisse
<p>Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. „Comparison of Bedtime Insulin Regimens in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled Trial.“ Ann Intern Med. 2 March 1999;130(5):389-396</p>	Keine zu verwendenden Ergebnisse
<p>Menzel R., Kerner W., Meincke G., Schmohl M. Type 2 diabetes: Insulin therapy combined with metformin in comparison to insulin monotherapy: Analysis of clinical studies. [German] Typ-2-diabetes: Insulintherapie kombiniert mit Metformin im Vergleich zur Insulinmonotherapie: Eine Analyse klinischer Studien. Diabetes und Stoffwechsel. 11 (4) (pp 167-174), 2002.</p>	Review ohne zusätzliche relevante Studien
<p>Yki-Järvinen H. A simple therapeutic combination for type 2 diabetes. Hospital Practice. 35 (7) (pp 63-74), 2000.</p>	Review ohne zusätzliche relevante Studien

<p>Civera M, Merchante A, Salvador M, Sanz J, Martinez I. Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. 79 (pp 42-47), 2008</p>	Studie ohne relevante Intervention
<p>Vähätalo M, Rönnemaa T, Viikari J. Recognition of fasting or overall hyperglycemia when starting insulin treatment in patients with type 2 diabetes in general practice. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 25 (pp 147-153), 2007</p>	Studie ohne relevante Intervention
<p>Yilmaz H, Gursoy A, Sahin M, Demirag NG. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and rosiglitazone or insulin and acarbose in type 2 diabetes. Acta Diabetol. 44 (pp 187-192), 2007</p>	Studie ohne relevante Intervention
<p>Douek IF, Allen SE, Ewingst P, Gale EAM, Bingley PJ. Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Diabetic Medicine. 22 (pp 634-640), 2005</p>	Studie ohne relevante Intervention
<p>Aviles-Santa L, Siding J, Raskin P. Effects of Metformin in Patientes with Poorly Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus : A Randomized, double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Ann Intern Med. 131 (pp182-188), 1999</p>	Studie ohne relevante Intervention
<p>Mäkimattila S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. Diabetologia. 42 (pp 406-412), 1999</p>	Studie ohne relevante Intervention

Ryysy L, Yki-Järvinen H. Improvement of Glycemic control by 1 Year of Insulin Therapy Leads to a Sustained Decrease in sE-Selectin Concentrations in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 24(3) (pp 549-554), 2001	Studie ohne relevante Intervention
Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, De Rosa N, Onofrio FD. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. Eur J Clin Pharmacol. 44 (pp 107-112), 1993	Studie ohne relevante Intervention
Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. „Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review.” Breast Cancer Res Treat. 2012 Oct;135(3):639-46.	Review ohne zusätzliche relevante Studien
Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. “Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review.” Diabetes Metab Syndr Obes. 2012;5:165-74.	Review ohne zusätzliche relevante Studien
M Santos Furtado, K Nogueira, AL Arruda, A C Rodrigues, F Carvalho, ME Silva, A Cardoso, E Lira-Filho, J Pinheiro and J L Andrade. „Comparative echocardiographic assessment of diastolic function on type 2 Diabetes Mellitus (DM2) patients between two different anti hyperglycemic treatments”. P389. Eur Heart J Cardiovasc Imaging (2012) 13 (suppl 1): i50-i72	Ungenügend Information vorhanden
St Onge EL, Miller S, Clements E. “Sitagliptin/Metformin (janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus.” P T. 2012 Dec;37(12):699-708.	Review ohne zusätzliche relevante Studien
Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE,	Review ohne zusätzliche relevante Studien

Stolk RP, Valk GD. “Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus.” Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4)	
---	--

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-130 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert						
LAF237 AFR03	nein	ja	nein	ja (99)	ja [NCT01649466] (124;125) [EUCTR2010-020460-38-FR] (93)	nein
LAF237 AAU03T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 ADE04T	nein	ja	ja	Ja (126)	nein	nein
LAF237 AKR06T ^d	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Studie wurde vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen</p>						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-131 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
LAF237 AGB01	nein	ja	nein	nein	ja [EUCTR2007-001049-16-GB] (127)	nein
aktivkontrolliert						
LAF237 A23155	ja	ja	nein	nein	ja [NCT01582230] (128;129)	nein
LMF23 7A1301	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01497522] (130;131)	nein
LAF237 A23154	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01357252] (132;133)	nein
LAF237 ADE08	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01649466] (124) [EUCTR2012-001143-46-DE] (125)	nein
LAF237 ADE07	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01686932] (134) (135) [EUCTR2011-006118-15-DE] (136)	nein
LAF237 ACN01	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01541956] (137) (138)	nein
LAF237 A23156	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01528254] (139) [EUCTR2011-003712-23-LT] (140)	nein
LAF237 A2389	Nein	Ja	nein	nein	ja [NCT01356381] {Novartis, 2012 1718 /id;Novartis, 2012 1719 /id}	nein
LAF237 A2411	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01758380] (143) [EUCTR2011-	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					005499-41-DK (144)	
LAF237 AHK01	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01766778] (145;146)	nein
Studien Dritter						
LAF237 ADE05 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 AFI01T S	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 AIT02T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 AKR04 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 AKR05 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 AKR07 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 AKR08 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 ANL01 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 A23153 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 A2388T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 ACH02 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 AFR05 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein
LAF237 ABR02 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
LAF237 ABR03 T	nein	ja	ja	nein	nein	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

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

Anhang 4-F: 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 4-132 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 4-132 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237A2308

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele: Nachweis der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin im Vergleich zu Glimepirid bei Patienten mit Diabetes Typ 2, die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie (HbA_{1c} > 6,5 % und ≤ 8,5 %) unzureichend kontrolliert waren.</p> <p>Primärziel: Nachweis der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin im Vergleich zu Glimepirid bei Patienten mit Diabetes Typ 2, die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren, durch Testung folgender Hypothese: Nichtunterlegenheit einer HbA_{1c}-Senkung mit Vildagliptin verglichen mit Glimepirid zum Endpunkt in Woche 104.</p> <p>Sekundärziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis der Sicherheit von Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes Typ 2, die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren. Es sollte gezeigt werden, dass eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin ein günstiges Profil bezüglich unerwünschter Ereignisse besäße, einschließlich der Häufigkeit und des Schweregrades einer Hypoglykämie, im Vergleich zu Glimepirid über die Studiendauer. 2. Nachweis der Wirksamkeit einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes Typ 2, die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren, durch Testung folgender Hypothese: Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Verringerung des Nüchtern-Plasmaglukose-Werts (FPG) bei Vildagliptin verglichen mit Glimepirid zum Endpunkt in Woche 104. 3. Nachweis über einen zusätzlichen klinischen Nutzen einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes Typ 2, die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren, durch Testung folgender Hypothese: Vildagliptin besitzt verglichen mit Glimepirid einen günstigen Effekt auf das Körpergewicht zum Endpunkt in Woche 104. <p>Explorative Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung des Wirkmechanismus von Vildagliptin in einer Zweifach-Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Typ 2, die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren, durch Testung folgender Hypothese: Verbesserung der Betazellfunktion (gekennzeichnet durch Nüchtern-Proinsulin/Insulin-Verhältnis, Insulin-Abgaberate im Verhältnis zu Glukose und HOMA B) und Verringerung der Insulinresistenz (gekennzeichnet durch Nüchtern-Insulinkonzentration und HOMA IR) zum Endpunkt an Woche 104.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Untersuchung der Wirksamkeit von Vildagliptin in einer Zweifach-Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2, die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren, durch folgende Hypothese: Günstige Effekte von Vildagliptin verglichen mit Glimepirid für Parameter nach Stimulation durch Standard-Mahlzeit (abgeleitet von Plasmaglukose, Insulin, C-Peptid-, GLP-1- und Glukagon-Konzentrationen), nach Stimulation durch Standard-Mahlzeit in einer Untergruppe von Patienten zum Endpunkt an Woche 104. 3. Untersuchung des klinischen Zusatznutzens einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes Typ 2, die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren. Hypothese: Effekte auf Lipidprofile im Nüchternplasma unter Vildagliptin entsprechen denen unter Glimepirid zum Endpunkt an Woche 104. 4. Untersuchung des Zusatznutzens einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes Typ 2 die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren. Es sollte gezeigt werden, dass Vildagliptin bezüglich Glimepirid einen günstigen Einfluss auf die Lebensqualität, die Patientenzufriedenheit und Arbeitsproduktivität besäße. 5. Untersuchung der Wirksamkeit, der Sicherheit und Zusatznutzen von Vildagliptin bezüglich Glimepirid bei Patienten mit Diabetes Typ 2, unzureichend kontrolliert mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie, denen Pioglitazon als mögliche Notfallmedikation verschrieben wurde. 6. Untersuchung der Wirksamkeit einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin im Vergleich zu Glimepirid bei Patienten mit Diabetes Typ 2, die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren, im Hinblick auf das Risiko eines Versagens der glykämischen Kontrolle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>über die Zeit (definiert als HbA_{1c} > 8,0 %, durch wiederholte Messungen innerhalb von 4 Wochen [d.h. ≤ 28 Tagen] bestätigt).</p> <p>7. Untersuchung der Wirksamkeit einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes Typ 2 die mit einer vorangegangenen Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert waren, anhand des Koeffizienten für Therapieversagen (CF) hinsichtlich HbA_{1c} von Woche 24 bis Woche 104.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie. Einschluss von Patienten mit Diabetes Typ 2, unzureichend kontrolliert mit einer Metformin-Monotherapie (HbA _{1c} > 6,5 % und ≤ 8,5 %). 1:1 Randomisierung geeigneter Patienten zu Vildagliptin 50 mg bid oder Glimperid bis zu 6 mg täglich zusätzlich zu ihrer fortgesetzten Metformin-Behandlung.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde 6-mal angepasst.</p> <p>Amendment 1 (05.10.2005)</p> <ul style="list-style-type: none"> Abweichungen von den Ein-/Ausschlusskriterien konnten zugelassen werden. Ergänzung der Stimulation durch Standard-Mahlzeit, durchgeführt 3 Monate nach Start der Notfallmedikation, um den LAF Effekt auf Betazellen bei Patienten mit Notfallmedikation besser zu charakterisieren. EKG wurde digital analysiert. Meldung von SAEs sobald Patient eingewilligt hatte. Korrektur mehrerer Tippfehler im finalen Protokoll. <p>Amendment 2 (17.08.2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> Aufgrund neuer Toxizitätsergebnisse wurde die Patienteninformation modifiziert. Erneute Einwilligung von eingeschlossenen Patienten. <p>Amendment 3 (03.10.2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung des Zeitpunkts der Zwischenanalyse auf den Zeitpunkt, zu dem 2800 Patienten 52 Behandlungswochen absolviert hatten. Grund: Angebot zentraler Vergleichsdaten über HbA_{1c}-Veränderungen von Baseline zu Woche 52 für Vildagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff (Einsatz als Zweifach-Kombinationstherapie bei Patienten, die nicht angemessen auf eine Metformin-Monotherapie ansprachen). Diese Daten und ihre Verfügbarkeit waren für die Behörden geeigneter als die ursprünglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geplante Zwischenanalyse. Um zu gewährleisten, dass die Fehlerrate 1. Art (α-Niveau) bei maximal 0,05 blieb, wurde die Zwischenanalyse auf Nicht-Unterlegenheit und die finale Analyse bis zum Versagen der glykämischen Kontrolle bei einem beidseitigen α-Level von 0,025 durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die beschriebene Zwischenanalyse nach 52 Behandlungswochen ersetzte die ursprünglich geplante Zwischenanalyse der Zeit bis zum glykämischen Versagen, nachdem alle Patienten zwei Behandlungsjahre absolviert gehabt hätten, um das gesamte α-Niveau zu erhalten. • Sicherstellung, dass Sicherheitsdaten in der Studie möglichen Bedenken Rechnung tragen, die eventuell in gesundheitsbezogenen Fragebögen zur Lebensqualität (z.B. Verschlechterung von Symptomen) berichtet worden sind. <p>Amendment 4 (07.05.2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung zusätzlicher Messungen zur Charakterisierung des hepatischen Sicherheitsprofils von Vildagliptin. • Änderung des Abschnitts zur Zwischenanalyse, um die letzte Beobachtung (LOCF) (für Patienten, die ausschieden oder Notfallmedikamente benutzten) an Stelle der schlechtesten Beobachtung (WOFC) zu übertragen. • Ergänzung der Zwischenanalyse, um nach der Darstellung der Nicht-Unterlegenheit auch die Überlegenheit zu testen. <p>Amendment 5 (15.11.2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Patienteninformation um hepatische Sicherheitsdaten laut „Investigator Brochure Edition Nummer 12 Supplement 1 (Veröffentlichung 08. November 2007). Erneute Einwilligung von eingeschlossenen Patienten. <p>Amendment 6 (17.01.2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf einer erneuten Schätzung der verblindeten Fallzahl wurde die Teststärke des Primärziels “Risiko des Versagens der glykämischen Kontrolle über die Zeit” als unzureichend angesehen. Somit wurde die Studie wegen Nutzlosigkeit gestoppt, wenn alle Patienten ihre 2 Behandlungsjahre absolviert hatten. • Änderung des primären Endpunkts “Risiko des Versagens der glykämischen Kontrolle im Laufe der Zeit” zu „Änderungen des HbA_{1c} von Baseline zum Endpunkt in Woche 104“. Nichtunterlegenheit zwischen Vildagliptin und Glimperid bei der Verringerung des HbA_{1c}

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde mit Hilfe einer Nichtunterlegenheitsdifferenz von 0,4 % und falls erfüllt, mit einer Differenz von 0,3 % beurteilt. Analyse des “Risiko des Versagens der glykämischen Kontrolle über die Zeit” wurde im angepassten Protokoll als exploratives Ziel angesehen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer, nicht-gebärfähige Frauen (z.B. postmenopausal, nach einer Hysterektomie oder durch eine Tubenligation sterilisiert), Frauen im gebärfähigen Alter, die eine medizinisch anerkannte Verhütungsmethode benutzten (z.B. hormonelle Kontrazeptiva, IUD, doppelte mechanische Verhütung). Frauen im gebärfähigen Alter, die eine medizinisch anerkannte Verhütungsmethode benutzten, mussten die gleiche Methode zur Empfängnisverhütung während des gesamten Studienverlaufs benutzen. 2. Patienten mit Diabetes Typ 2, die Metformin für mindestens 3 Monate erhielten und die mindestens 4 Wochen vor Visite 1 eine stabile Dosierung von mindestens 1500 mg täglich erhielten. 3. Einwilligung, die gleiche Dosis von Metformin über die ganze Studie beizubehalten. 4. Alter zwischen 18 und einschließlich 73 Jahren. 5. Body Mass Index (BMI) im Bereich von 22 – 45 (kg/m²) an Visite 1. 6. HbA1c > 6,5 % und ≤ 8,5 % an Visite 1. 7. Absicht, während des kompletten Studienverlaufs eine vorherige Diät zu halten und Sport zu treiben. 8. Schriftliche Einverständniserklärung, an der Studie teilzunehmen. 9. Befähigung, allen Studienerfordernissen zu entsprechen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere oder stillende Frauen 2. Anamnese von <ol style="list-style-type: none"> a. Typ 1 Diabetes, Diabetes als Ergebnis einer Pankreas-Schädigung oder sekundäre Formen der Diabetes, z.B. Cushing-Syndrom und Akromegalie b. Akute metabolische diabetische Komplikationen wie Ketoazidose oder hyperosmolarer Zustand (Koma) innerhalb der letzten 6 Monate 3. Nachweis signifikanter diabetischer Komplikationen, z.B. symptomatische autonome Neuropathie oder Gastroparese.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. Akute Infektionen, die die Glukosekontrolle im Blut beeinflussen könnten, innerhalb 4 Wochen vor Visite 1. 5. Anamnese von <ol style="list-style-type: none"> a. Torsades de Pointes, erworbene und klinisch relevante ventrikuläre Tachykardie oder ventrikuläres Kammerflimmern. b. perkutane koronare Intervention innerhalb der letzten 3 Monate. c. einer der folgenden Punkte innerhalb der letzten 6 Monate: Myokardialer Infarkt (MI) (falls EKG der Visite 1 Muster aufweist, die mit einem MI übereinstimmen und das Datum des Ereignisses nicht bestimmt werden konnte, Teilnahme des Patienten an der Studie nach Ermessen des Prüfarztes und des Sponsors möglich); koronare Arterien-Bypass-Operation; instabile Angina oder Schlaganfall. 6. Herzinsuffizienz, die eine pharmakologische Behandlung erfordert 7. Folgende Abnormitäten im EKG: <ol style="list-style-type: none"> a. AV-Block zweiten Grades (Mobitz 1 und 2) b. AV-Block dritten Grades c. Verlängerte QT-Zeit (> 500 ms) 8. Malignität einschließlich Leukämie und Lymphome (ohne Basalzellkarzinom der Haut) innerhalb der letzten 5 Jahre. 9. Lebererkrankung wie Zirrhose oder chronisch aktive Hepatitis. 10. Nierenerkrankung oder signifikante Nieren-Dysfunktion 11. Behandlung mit Wachstumshormonen oder ähnlichen Medikamenten. 12. Gegenwärtiger Gesundheitszustand, der die Auswertung der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit während der Studie beeinträchtigt. 13. Blutspende einer Einheit (500 ml) oder mehr an Blut, ein signifikanter Blutverlust innerhalb der letzten 2 Wochen, der mindestens einer Einheit an Blut entspricht, oder eine Bluttransfusion innerhalb der letzten 8 Wochen. 14. Gegenanzeigen und Warnhinweise gemäß länderspezifischer Zulassungstexte für Metformin oder Glimепirid, die nicht in den anderen Ausschlusskriterien aufgelistet sind. 15. Bekannte Sensitivität gegenüber Glimепirid oder anderen schwefelhaltigen Arzneimitteln. 16. Behandlung mit irgendeinem anderen oralen Diabetes-Medikament als Metformin innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1. 17. Chronische Behandlung mit Insulin (> 4-wöchige Behandlung ohne zwischenzeitlicher

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankung) innerhalb der letzten 6 Monate.</p> <ol style="list-style-type: none"> 18. Chronische orale oder parenterale Korticosteroidbehandlung (> 7 aufeinanderfolgende Behandlungstage) innerhalb von 8 Wochen vor Visite 1. 19. Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia, Ib, und Ic oder III. 20. Thyroidhormonersatz ist nur erlaubt, wenn die Dosierung für mindestens 3 Monate stabil war und TSH bei Visite 1 innerhalb normaler Grenzwerte lag. 21. Behandlung mit dem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1, wenn die Richtlinien der Behörden keinen längeren Zeitraum verlangten. 22. Behandlung mit irgendwelchen Medikamenten mit bekannter und häufiger Toxizität bei einem größeren Organsystem innerhalb der letzten 3 Monate (z.B. Zytostatika). 23. Folgende signifikante Abnormalitäten bei Laborwerten: <ol style="list-style-type: none"> a. ALT, AST größer als dreimal die Obergrenze des Normalbereichs bei Visite 1. b. Direktes Bilirubin größer als 1,3-mal die Obergrenze des Normalbereichs bei Visite 1. c. Serum-Kreatinin-Konzentrationen $\geq 132 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl) bei Männern und $\geq 123 \mu\text{mol/l}$ (1,4 mg/dL) bei Frauen bei Visite 1. d. Klinisch signifikantes TSH außerhalb des Normalbereichs bei Visite 1. e. Klinisch signifikante abnormale Laborwerte, bestätigt durch wiederholte Messungen, ausgenommen Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und Glycosurie bei Visite 1. f. Triglyceride im nüchternen Zustand $> 7,9 \text{ mmol/l}$ ($>700 \text{ mg/dl}$) bei Visite 1. g. Glutaminsäure-Decarboxylase-(GAD) Antikörper positiv bei Visite 1 (auf GAD-Antikörper wurde bei Patienten jünger als 30 Jahre getestet). 24. Anamnese von Drogenmissbrauch (einschließlich Alkohol) innerhalb der letzten 2 Jahre. 25. Möglicherweise unzuverlässige Patienten und solche, die durch den Prüfarzt als ungeeignet für die Studie angesehen wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	In 402 Zentren in 25 Ländern wurde mindestens 1 Patient (Zentrenzahl in Klammern) gescreent: Ägypten (3), Argentinien (11), Belgien (12), Dänemark (13), Deutschland (94), Estland (10), Finnland (11), Frankreich (11), Griechenland (2), Großbritannien (14), Guatemala (4), Hong Kong (1), Israel (2), Italien (43), Kanada (41), Kolumbien (4), Lettland (11), Litauen (9), Niederlande (14), Peru (4), Spanien (50), Südafrika (6), Türkei (3), Ukraine (5) und USA (25).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Basis: fortgesetzte Metformin-Behandlung; Zuteilung zu einer doppelt-verblindeten Behandlung mit Vildagliptin 50 mg bid oder Glimepirid bis zu 6 mg täglich in einem Verhältnis 1:1 unter Verwendung einer Double-Dummy-Technik. Folgende verblindete Studienmedikation war vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vildagliptin 50 mg Tabletten • an Vildagliptin angepasstes Placebo • Glimepirid 2 mg Kapseln • an Glimepirid angepasstes Placebo <p>Für die 4-wöchige Screening-Periode wurde keine Studienmedikation angeboten. Für die randomisierte Behandlungsperiode wurde die verblindete Studienmedikation in Fläschchen geliefert. Ausreichendes Angebot an Studienmedikation für die Behandlung gemäß Studienprotokoll, einschließlich zusätzlicher Medikation, um verzögerte Visiten einzuplanen.</p> <p>Metformin-Behandlung der Patienten plus verblindete Studienmedikation aus Fläschchen A und Fläschchen B täglich.</p> <p>Fläschchen A (Vildagliptin 50 mg oder Placebo als Tablette, oral): eine Tablette sollte vor dem Frühstück und eine Tablette vor dem Abendessen eingenommen werden;</p> <p>Fläschchen B (Glimepirid 2 mg oder Placebo als Kapsel, oral); Glimepirid wurde von 2 mg auf eine maximale Dosis von 6 mg eingestellt, je nach Messung der Kapillar-Glukose durch Fingerpunktion nüchtern am Studienzentrum; die Patienten wurden an Visite 3 oder 4 oder zu einer späteren Visite auf die nächste Dosis eingestellt, falls FPG > 6,2 mmol/l (112 mg/dl) oder Glukose im Blut nüchtern > 5,5 mmol/l (100 mg/dl) betrug und die Neueinstellung nach Meinung des Prüfarztes aufgrund des Hypoglykämierisikos nicht kontraindiziert war.</p> <p>Fläschchen B wurde mit einer Dosis-Stufe gekennzeichnet, die der täglichen Gesamtdosis von Glimepirid oder dem passenden Placebo entsprach: Dosis-Stufe 1 (2 mg), Dosis-Stufe 2 (4 mg) oder Dosis-Stufe 3 (6 mg).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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>Primärer Wirksamkeitsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messung von HbA_{1c} durch Ionenaustauscher-HPLC <p>Sekundäre Wirksamkeitsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern-Plasmaglukose; • Körpergewicht; • Funktion der Betazellen: Nüchtern-Proinsulin/Insulin-Verhältnis n, Insulinsekretionsrate im Verhältnis zu Glukose, Indizes zur Betazellfunktion, z.B. HOMA B, Index zur Insulinbildung; • Insulinresistenz : Nüchtern-Insulin, HOMA IR; • Parameter nach einer Stimulation durch Standard-Mahlzeit, z.B. Fläche unter der 0-2 Stunden-Essenskurve (AUC_{0-2h}) für Plasmaglukose, Insulin und C-Peptide, absolute Glukose-Konzentration nach 1 Stunde und Fläche unter der 0-1 Stunden-Essenskurve (AUC_{0-1h}) für GLP-1 und Glukagon nach einer Stimulation durch Standard-Mahlzeit in einer Patientenuntergruppe; • Koeffizient des Therapieversagens (CF) hinsichtlich HbA_{1c} von Woche 24 bis Woche 104 (oder bis zum Beginn der Notfallmedikation, falls früher); • Nüchtern-Lipide: Triglyceride, Gesamtcholesterin, berechnetes LDL (falls Triglyceride < 4,5 mmol/l (< 400 mg/dl)), HDL, berechnetes VLDL, nicht-HDL-Cholesterin; • Dauer bis zum Versagen, definiert als HbA_{1c} > 8,0 %, bestätigt durch eine Wiederholungsmessung innerhalb von 4 Wochen (≤ 28 Tage) nach erster Messung;
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 6 (17.01.2008)</p> <p>NeUE Primärziel der Studie: „Änderung in HbA_{1c} von Baseline zum Endpunkt der Woche 104“; das ursprüngliche Primärziel wurde als exploratives Ziel Nummer 6 weiter geführt: “Risiko des Versagens der glykämischen Kontrolle über die Zeit”.</p> <p>Aufgrund einer höheren Abbruchrate (~ 20 % nach zwei Jahren verglichen mit erwarteten 20 % nach 5 Jahren) und einer geringeren Ereignisrate des Versagens der glykämischen Kontrolle (etwa 10 % nach zwei Jahren basierend auf verblindeten Daten, verglichen mit einer Rate von 15 % nach den ersten 6 Monaten und von 50 % nach 5 Jahren im Glimepirid-Arm), war die Teststärke, Überlegenheit im Hinblick auf die ursprüngliche Primärvariable „Zeit bis zum Versagen der Therapie (HbA_{1c} > 8 %)“ mit der randomisierten Patientenzahl (3120) zu entdecken, niedrig (etwa 60 %). Hinzu kommt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ungeachtet irgendwelcher Patientenaktivitäten zur Beibehaltung der damaligen Abbruchrate und ungeachtet der Verlängerung der Studie, um ein Maximum an Ereignissen zu erhalten, wäre die Teststärke dieser Studie vermutlich unter 80 % geblieben. Aufgrund der fehlenden Zweckmäßigkeit wurde die Studie angepasst. Das überarbeitete Studiendesign entsprach einer Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie mit dem primären Endpunkt der Änderung in HbA_{1c} von Baseline zum Endpunkt in Woche 104. Die angepasste Studie sollte etwa eine 95 %-ige Teststärke besitzen, um eine Nichtunterlegenheit des primären Endpunkts zu zeigen. Die Studie endete nach zwei absolvierten Jahren des letzten randomisierten Patienten.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine gesamte Fallzahl von 1500 randomisierten Patienten pro Behandlungsarm (Zuteilungsverhältnis 1:1) wurde unter folgenden Annahmen geplant: Rekrutierung der Patienten über 1 Jahr, gesamte Studiendauer (einschließlich Rekrutierungsperiode) 5 Jahre und Ausfallrate über 5 Jahre 20 %.</p> <p>Daten aus Vildagliptin -Phase II- Studien zeigten, dass etwa 15 % der Vildagliptin-Patienten sofort nach den ersten 6 Monaten der klinischen Prüfung (anfängliche Response-Phase) einen HbA_{1c} > 8,0 % aufwiesen, da Patienten, die mit einem HbA_{1c}-Wert über dem Schwellenwert von 8,0 % randomisiert wurden, gegebenenfalls während der Studie zu keinem Zeitpunkt einen HbA_{1c}-Wert unter dem Schwellenwert erreichen können und somit als Therapieversager während der ersten 6 Monate gezählt würden. Ein ähnlicher Anteil wurde für den Vergleichsarm angenommen. Daher ging man davon aus, dass der Unterschied in der Versagerrate in der frühen Studienphase wahrscheinlich klein gewesen wäre, aber im Studienverlauf auseinander gegangen wäre. Daraufhin wurden die Teststärke-Berechnungen angepasst.</p> <p>Simulation: Unter Annahme einer finalen Erfolgsrate von etwa 50 % im Glimepirid plus Metformin-Arm, eine 15 %-ige anfängliche Versagerrate nach 6 Monaten in jedem Behandlungsarm mit einkalkuliert, wären 1500 Patienten pro Behandlungsarm ausreichend gewesen. 1500 Patienten pro Behandlungsarm: Ermittlung eines Risikoquotienten von 0,82 zwischen Vildagliptin plus Metformin und Glimepirid plus Metformin mit einer 87%-igen Teststärke und einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,025. Simulation mit diesen Annahmen: Etwa insgesamt 1230 Fälle des Versagens hätten auftreten können.</p> <p>Die Teststärke der Studie wurde auf die Zahl der Ereignisse (Versager) zurückgeführt. Es gab wenige</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verfügbare Nachweise als Grundlage zur Schätzung der Gesamt-Ereignisraten, deshalb sollte die beobachtete Ereignisrate verblindet über die ganze klinische Prüfung überwacht werden.</p> <p>Anwendung folgender Berechnung für den neuen Primärparameter durch Amendment 6 (Veränderung in HbA_{1c} von Baseline zum Endpunkt in Woche 104): Insgesamt 3120 Patienten (d.h. 1560 Patienten pro Arm), mit einer 20 %-igen Abbruchrate über die Periode von 104 Wochen lieferten eine Teststärke in der angepassten Studie (laut Amendment 6) von mehr als 95 %, um die Nicht-Unterlegenheit von Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimperid plus Metformin bei einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei einem einseitigen α-Level von 0,0125 zu zeigen. Die wahre Differenz musste 0,1 % (absolute Differenz) zugunsten von Glimperid betragen, unter Verwendung einer Nicht-Unterlegenheitsdifferenz von 0,4 % und einer Standardabweichung von 1,25 % (sogar wenn die Abbruchrate 30 % betragen hätte, wäre die Teststärke mit diesen Annahmen größer als 95 % gewesen). Für die anschließend getestete Differenz von 0,3 betrug die Teststärke der Studie 96 %. Die Berechnungen wurde mit Hilfe des NQuery[®] (V. 5.0) durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Vor Umsetzung des Protokoll-Amendments 6 wurde eine Zwischenanalyse bezüglich der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (wie auch von anderen unterstützenden sekundären/explorativen Endpunkten) ab Baseline in Woche 52 durchgeführt, sobald 2800 Patienten 52 Wochen in der Studie absolviert hatten (oder absolviert hätten).</p> <p>Diese Patienten wurden in der Reihenfolge ihrer Randomisierungsnummer ausgewählt, so dass die ersten 2800 Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, in die Zwischenanalyse eingeschlossen wurden. Klar definierte Abläufe, um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurden innerhalb und außerhalb von Novartis etabliert. Alle Patienten blieben bis zum geplanten Studienende (verblindet) in der Studie. Die Analyse nach Woche 52 und der dazugehörige Studienbericht wurden von Mitgliedern des Vildagliptin-Teams durchgeführt und verfasst, die nicht Teil des klinischen Prüfungsteams waren und die dadurch nicht am Tagesgeschäft, an der Planung und an der Analyse der finalen (Langzeit-) Endpunkte am Studienende beteiligt waren.</p> <p>Die Ergebnisse der Zwischenanalyse nach 52 Wochen wurden unter möglichst wenigen Teammitgliedern und zwischen den Personen (die Identitäten wurden offiziell dokumentiert), die Zugang zu den Ergebnissen benötigten, um sie den zuständigen Behörden zu übermitteln, vertraulich behandelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Anruf beim IVRS-Anbieter („Interactive Voice Response System“).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jedes Studienzentrum wurde durch Novartis mit Studienmedikamenten versorgt. Ein Bestandteil der Verpackung hatte ein zweiteiliges Etikett. Jeder Teil dieses Etiketts enthielt eine Medikationsnummer entsprechend einer der beiden Behandlungsgruppen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Personal des Prüfarztes rief beim IVRS-Anbieter an, um die Medikationsnummer zu erhalten und um damit die Packung der Studienmedikamente zu identifizieren, die an den Patienten ausgegeben werden sollte. Vor Ausgabe der Packung an den Patienten wurde sofort der äußere Teil des Etiketts von der Packung entfernt und auf dem Quellendokument (Drug Label Form), das die eindeutige Patientennummer des Patienten enthielt, angebracht.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Die Patienten waren verblindet.</p> <p>b) Die Patienten verabreichten sich die Medikation im Double-Dummy-Design selbst.</p> <p>c) Die Ärzte, die die Beurteilungen vornahmen, waren verblindet.</p> <p>Dies galt von der Randomisierung bis zur Schließung der Datenbank. Folgende Methoden kamen zum Einsatz:</p> <p>(1) Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung strikt vertraulich behandelt und waren für niemand anderen an der Studie Beteiligten zugänglich mit folgenden Ausnahmen: "Biostatistics Quality Assurance" Gruppe und unabhängiger Datenmanager;</p> <p>(2) Die Identität der Behandlungen wurde durch die Verwendung von zu den Studienmedikamenten passenden Placebos, die in Verpackung, Etikettierung, Erscheinungsbild und im Verabreichungsschema identisch waren, verdeckt.</p> <p>Entblindung war nur im Falle eines Patienten-Notfalls, zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse (nur für einen unabhängigen Statistiker und für eine nicht an der Durchführung der Studie beteiligte Begutachtungs-Kommission) und zum Studienabschluss zugelassen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit	Ein Double-Dummy-Design wurde verwendet, da

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	von Interventionen	die Identität von Vildagliptin-Tabletten (50 mg) und Glimepirid-Kapseln (2 mg) aufgrund ihres unterschiedlichen Erscheinungsbilds nicht getarnt werden konnte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der Test auf Nichtunterlegenheit von Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin basierte auf der folgenden Nullhypothese und einseitigen Alternativhypothese:</p> $H_0: \delta_{LAF+Met} \geq \delta_{Glim+Met} + 0,4 \% \text{ gegen}$ $H_1: \delta_{LAF+Met} < \delta_{Glim+Met} + 0,4 \%$ <p>wobei $\delta_{LAF+Met}$ und $\delta_{Glim+Met}$ die mittleren Veränderungen von der Baseline für Vildagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin darstellten.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsvariable wurde mittels eines Kovarianzmodells (ANCOVA) mit Behandlung und zusammengefassten Zentren als Klassifizierungsvariablen und Baseline HbA_{1c} als Kovariate analysiert. Die Möglichkeit von Wechselwirkungen bezüglich Behandlung nach zusammengefassten Zentren oder Behandlung nach Baseline HbA_{1c}-Wert wurde untersucht, um die Konsistenz von Behandlungseffekten über zusammengefasste Zentren und über die Baseline HbA_{1c}-Konzentration zu beurteilen, obwohl diese nicht im primären Analysemodell eingeplant worden waren.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsvariablen</p> <p>Die Analyse der FPG-Veränderung von Baseline zum Endpunkt der Woche 104 verwendete das gleiche ANCOVA-Modell wie für die primäre Wirksamkeitsvariable beschrieben. Der Test auf Nicht-Unterlegenheit von Vildagliptin plus Metformin gegen Glimepirid plus Metformin basierte auf der folgenden Nullhypothese und einseitigen Alternativhypothese:</p> $H_0: \delta_{LAF+Met} \geq \delta_{Glim+Met} + 0,6 \text{ gegen}$ $H_a: \delta_{LAF+Met} < \delta_{Glim+Met} + 0,6$ <p>wobei $\delta_{LAF+Met}$ und $\delta_{Glim+Met}$ die mittlere Veränderung von der Baseline für Vildagliptin plus Metformin und Glimepirid plus Metformin darstellte.</p> <p>Ähnlich wie bei der Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen wurde auf Überlegenheit in FPG gegenüber Glimepirid getestet, falls Nicht-Unterlegenheit bei einer 0,6 Differenz nachgewiesen wurde (d.h., die Obergrenze des 95 %-igen Konfidenzintervalls überschritt nicht 0,6). Die ANCOVA-Analyse wurde für die „Per Protocol“- und für die ITT-Population durchgeführt. Aufgrund der Zwischenanalyse wurde keine Anpassung am Alpha-Level für FPG durchgeführt.</p> <p>Die Möglichkeit von Wechselwirkungen bezüglich Behandlung nach Region oder Behandlung nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline wurde untersucht, obwohl diese nicht im Haupt-Analysemodell enthalten waren. Die Überprüfung der Annahmen des ANCOVA-Modells für FPG war ähnlich zu der für HbA_{1c} in der Primäranalyse.</p> <p>Der Test auf Überlegenheit von Vildagliptin gegenüber Glimepirid bei den verbliebenen sekundären Parametern basierte auf der folgenden Nullhypothese und beidseitigen Alternativhypothese:</p> <p>$H_0: \delta_{LAF + Met} = \delta_{Glim + Met}$ gegen</p> <p>$H_a: \delta_{LAF + Met} \neq \delta_{Glim + Met}$</p> <p>wobei δ die Veränderung in der Behandlungsgruppe, markiert durch die tiefer gestellten Zeichen, darstellte.</p> <p>Die Analyse wurde in der ITT-Population unter Verwendung des gleichen ANCOVA-Modells durchgeführt wie für die primäre Wirksamkeitsvariable beschrieben.</p> <p>Analysen der Stimulation durch Standard-Mahlzeit wurden mit ITT-Patienten, die an der optionalen Standard-Mahlzeit teilnahmen, durchgeführt. Für Nüchtern-Lipide war die Anteilsveränderung von der Baseline die Analyse-Einheit für die ANCOVA.</p> <p>Zusammenfassungen von Absolutwerten und Veränderungen von der Baseline bei jeder sekundären Wirksamkeitsvariablen nach Behandlungsgruppe und Visite wurden angegeben. Für Nüchtern-Lipide wurde die Veränderung von der Baseline in Prozent ebenfalls zusammengefasst.</p> <p>Eine Zusammenfassung der „Stimulation durch Standard-Mahlzeit“-Profile lieferte eine beschreibende Statistik für Glukose, Insulin, C-Peptide, GLP-1 und Glukagon zu jedem Zeitpunkt vor und nach dem Essen in Form von Tabellen nach Behandlung und Visite. Zusätzlich wurden die Mittelwerte von Plasmaglukose, Insulin, C-Peptide, GLP-1 und Glukagon gegen die Zeitpunkte vor und nach dem Essen nach Behandlungsgruppe und Visite dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Primäre Wirksamkeitsvariable: Veränderung in HbA_{1c} von der Baseline, beurteilt durch deskriptive Statistiken bei Patienten-Subpopulationen, definiert durch folgende Baseline-Charakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (< 30, ≥ 30, ≥ 35 [kg/m²] bei Visite 1); • Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bei Visite 1); • Geschlecht; • Ethnie; • zusammengefasste Zentren; <p>Zusammenfassungen absoluter Werte und HbA_{1c}-Veränderungen ab Baseline je Visite wurden in der ITT-Population dargestellt. Obwohl im Analysenplan angegeben, wurde die deskriptive Statistik bei zusammengefassten Zentren nicht ausgeführt.</p> <p>Die Konsistenz von Behandlungseffekten in Patientenuntergruppen hinsichtlich Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Endpunkt in Woche 104 wurde mittels eines ANCOVA-Modells untersucht, das Untergruppen und Wechselwirkungen zwischen Behandlung und Untergruppe einschloss. Zusammenfassungen von Absolutwerten und Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Endpunkt in Woche 104 wurden für jedes zusammengefasste Zentrum angegeben.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Vildagliptin 50 mg, zweimal pro Tag (bid), + Metformin:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert: n = 1562 b) behandelt: n = 1539 c) primäre Analyse: PP-Population: n = 1050 ITT-Population: n = 1518 <p>Glimepirid bis zu 6 mg, täglich, + Metformin:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert: n = 1556 b) behandelt: n = 1520 c) primäre Analyse: PP-Population: n = 1008 ITT-Population: n = 1476
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Vildagliptin 50 mg, bid, + Metformin:</p> <p>Insgesamt abgebrochen n = 568</p> <p>Davon aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> abnormen Laborwerten n = 14 administrativen Problemen n = 131 unerwünschten Ereignissen n = 123 Tod n = 7 ohne aktuelle Verlaufskontrolle n = 51

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollverletzungen n = 33 Zustand des Patienten erfordert keine weitere Studienmedikation n = 3 Entscheidung des Patienten n = 161 unbefriedigendem therapeutischen Effekt n = 45 Glimepirid bis zu 6 mg, täglich, + Metformin: Insgesamt abgebrochen n = 603 Davon aufgrund von: abnormen Laborwerten n = 10 abnormem Prüfergebnis: n = 1 administrativen Problemen n = 122 unerwünschten Ereignissen n = 160 Tod n = 6 ohne aktuelle Verlaufskontrolle n = 51 Protokollverletzungen n = 26 Zustand des Patienten erfordert keine weitere Studienmedikation n = 9 Entscheidung des Patienten n = 172 unbefriedigendem therapeutischen Effekt n = 46
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 22. März 2005 Letzter Patient Studie beendet: 15. Mai 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ursprünglich wurde die Studie auf eine maximale Dauer von 5 Jahren geplant. Die Studiendauer wurde durch Amendment 6 auf ein Minimum von 2 Jahren angepasst, um die Ziele zum Endpunkt der Woche 104 zu analysieren.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

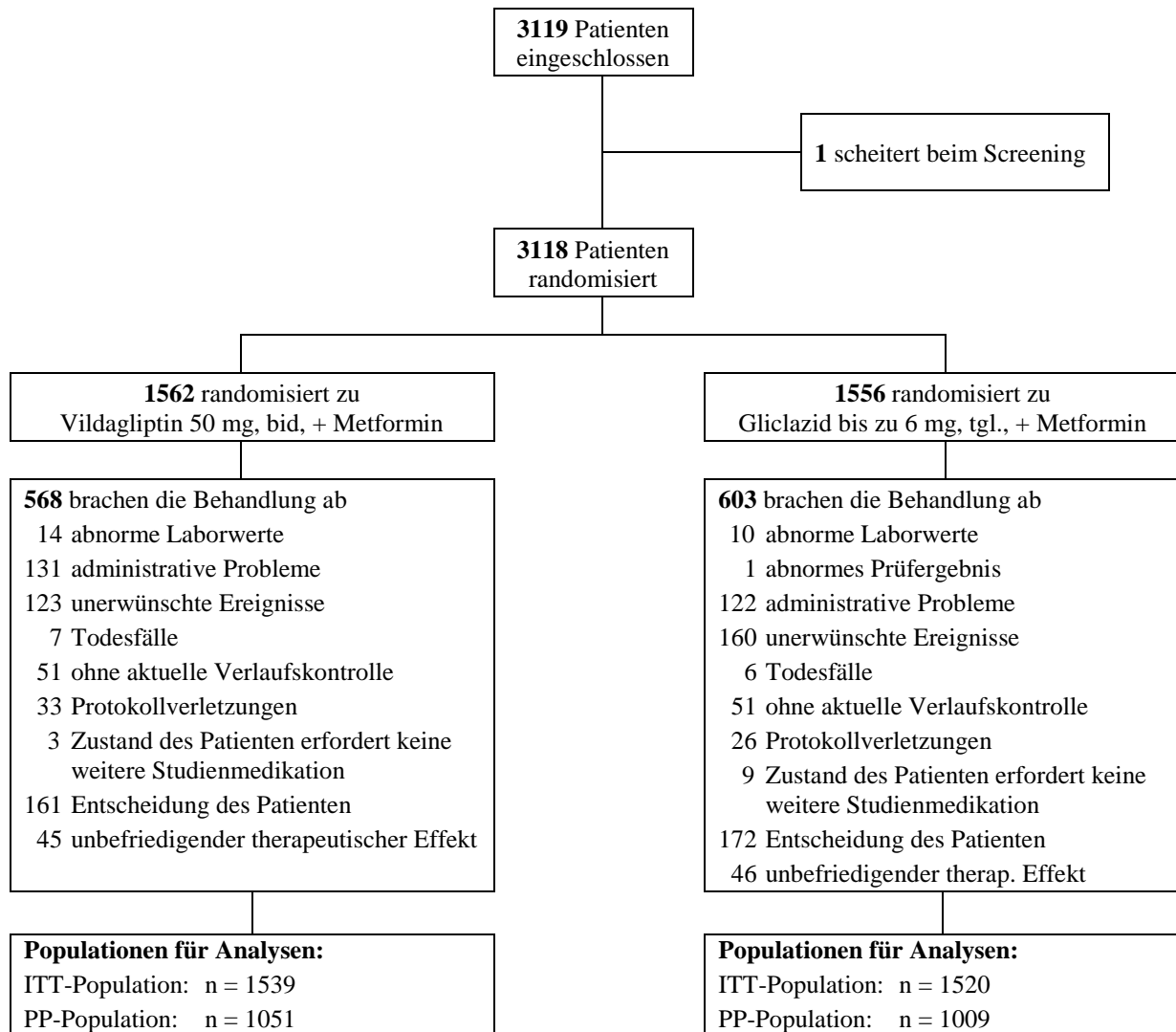


Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237A23135

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primärziel: Beurteilung der Wirksamkeit von Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) als Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo, gemessen an der Verringerung von HbA_{1c} nach einer 24-wöchigen Behandlung bei Patienten mit T2DM, behandelt mit einer stabilen Dosis basal langanhaltendem, mittellang anhaltendem oder vorgemischtem Insulin, mit oder ohne begleitende Metformin-Therapie.</p> <p>Zentrale Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) als Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo, gemessen an der Verringerung von HbA_{1c} nach einer 24-wöchigen Behandlung in der Subpopulation von Patienten mit T2DM, behandelt mit Insulin und Metformin. • Beurteilung der Wirksamkeit von Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) als Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo, gemessen an der Verringerung von HbA_{1c} nach einer 24-wöchigen Behandlung in der Subpopulation von Patienten mit T2DM, behandelt mit Insulin ohne Metformin. <p>Andere Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) im Vergleich zu Placebo im Falle einer Kombination mit einer Insulin-Behandlung bei Patienten mit T2DM. • Beurteilung der Wirkung einer 24-wöchigen Behandlung mit Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) im Vergleich zu Placebo, gemessen an der Verminderung von Nüchternplasmaglukose im Falle einer Kombination mit einer Insulin-Behandlung bei Patienten mit T2DM für die gesamte Studienpopulation und für Subpopulationen von Patienten mit und ohne begleitende Metformin-Therapie. • Beurteilung der Ansprechraten nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) im Vergleich zu Placebo im Falle einer Kombination mit einer Insulin-Behandlung bei Patienten mit T2DM für die gesamte Studienpopulation und für Subpopulationen von Patienten mit und ohne begleitende Metformin-Therapie. • Beurteilung der Inzidenz von Hypoglykämie und schwerer Hypoglykämie während einer 24-wöchigen Behandlung mit Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) im Vergleich zu Placebo im Falle einer Kombination mit einer Insulin-Behandlung bei Patienten mit T2DM für die gesamte Studienpopulation und für Subpopulationen von Patienten mit und ohne begleitende Metformin-Therapie. <p>Explorative Ziele</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung der Wirkung von Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) bei Patienten mit T2DM, behandelt mit Insulin, mit oder ohne Metformin-Behandlung auf: - Messungen der Insulin-Resistenz und Sensitivität. - Messungen der Pankreas-β-Zellfunktion.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie mit einer 24-wöchigen Behandlungsperiode. Nach einer 2-wöchigen Screening-Periode Randomisierung der Patienten mit T2DM, die eine stabile Dosis von langanhaltendem, mittellang anhaltendem oder vorgemischtem Insulin durch tägliche Injektion (en) mit oder ohne stabile Metformin-Behandlung erhielten, im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) oder zu Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine Amendments im Studienprotokoll (vom 08.07.2010).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Bestätigte Diagnose von T2DM nach Standardkriterien; 2. Behandlung mit einer stabilen Dosis, einmal oder zweimal pro Tag (maximale Dosis von 1 Unit/kg/Tag) mit basal langanhaltendem, mittellang anhaltendem Insulin alleine oder in einer vorgemischten Kombination mit schnell- oder kurz-wirkendem Insulin für mindestens 12 Wochen vor Visite 1. Definition „stabil“: $\pm 10\%$ der Dosis von Visite 1 während der vorangegangenen 12 Wochen. 3. Patienten, die Metformin erhielten, mussten hinsichtlich Metformin für mindestens 12 Wochen vor Visite 1 stabil eingestellt sein (mindestens 1500 mg täglich oder eine maximal verträgliche Dosis). 4. $HbA_{1c} \geq 7,5$ bis $\leq 11\%$ an Visite 1; 5. Alter: ≥ 18 bis ≤ 80 Jahre alt an Visite 1; 6. $BMI \geq 22$ bis ≤ 40 kg/m ² an Visite 1; 7. Männer oder Frauen. Gebärfähige Frauen, die eine durch die Behörden medizinisch anerkannte Empfängnisverhütung benutzen. 8. Einverständnis, eine stabile Dosis von Insulin und Metformin einzuhalten, falls praktikabel über die ganze Studie. 9. Einverständnis, die gegenwärtige Diät und das Übungsprogramm über die gesamte Studiendauer fortzusetzen, solange vom Studienarzt nicht anders angeordnet. 10. Fähigkeit, alle Studienerfordernisse zu erfüllen; 11. Erteilung des schriftlichen Einverständnisses zur Studienteilnahme vor der ersten Beurteilung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FPG \geq 270 mg/dl (\geq 15 mmol/l) an Visite 1; 2. Schwangere oder stillende Frauen. 3. Verwendung einer der folgenden Medikationen, wie an Visite 1 ermittelt: <ul style="list-style-type: none"> • Schnell- oder kurz-wirkendes Insulin außer in einer vorgemischten Formulierung mit mittellang oder langanhaltendem Insulin; Insulinverabreichung häufiger als zweimal täglich oder Insulingesamtdosis $>$ 1 Unit/kg/Tag in den letzten 12 Wochen; • Produkte zur Gewichtskontrolle einschließlich Gewichtsabnahme; • DPP-4 Hemmstoffe, GLP-1 Analoge/Nachahmer, orale anti-diabetische Wirkstoffe (OADs) außer Metformin innerhalb der letzten 6 Monate; • Chronische orale ($>$7 aufeinanderfolgende Tage), parenterale oder intra-artikuläre Corticosteroid-Behandlung innerhalb von 8 Wochen; • Wachstumshormone innerhalb der letzten 6 Monate; • Medikamente mit bekannter und häufiger Toxizität auf größere Organe oder die die Interpretation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten während der Studie stören könnten. 4. Anamnese oder Nachweis einer der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> • Akute metabolische Zustände wie Ketoazidose, Laktatazidose oder hyperosmolarer Zustand (einschließlich Koma) innerhalb der letzten 6 Monate; • aktuelle Diagnose einer Herzdekompensation (NYHA-Klasse III oder IV); • Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate; • Bypass-Operation der Koronararterien oder perkutane Koronarintervention innerhalb der letzten 6 Monate; • Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke innerhalb der letzten 6 Monate; • Instabile Angina innerhalb der letzten 3 Monate; • Anhaltende und klinisch relevante ventrikuläre Arrhythmien; • Aktiver Drogenmissbrauch einschließlich Alkohol ($>$ 3 Drinks pro Tag im Schnitt und/oder ein Saufgelage von mehr als 5 Drinks an einem Tag während der letzten 6 Monate) und Vorgeschichte einer Alkoholerkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre; • Typ I Diabetes, monogener Diabetes, Diabetes infolge einer Pankreasverletzung oder sekundäre Formen von Diabetes (z. B. Cushing Syndrom und Akromegalie); • Malignität eines Organsystems (außer lokales Basalzellkarzinom der Haut), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig von einem lokalen Wiederauftreten oder Metastasen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lebererkrankung: akute oder chronische Lebererkrankung, Nachweis von Hepatitis, Zirrhose oder portale Hypertension, oder Anamnese von bildgebenden Auffälligkeiten, die auf Lebererkrankungen (außer Lebersteatose) hindeuteten, z.B. portale Hypertonie, irreguläre Kapseloberfläche, Zirrhose. • Akute Infektionen innerhalb der letzten 4 Wochen, die die Kontrolle der Blutglukose beeinflussen konnten; <p>5. Jede der folgenden signifikanten Labor-Anomalitäten, die an Visite 1 ermittelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikantes TSH außerhalb des normalen Bereichs; • Klinisch signifikante renale Dysfunktion, indiziert durch Serumkreatininkonzentrationen an Visite 1: bei Patienten mit Metformin: $\geq 1,5$ mg/dl ($132 \mu\text{mol/l}$) für Männer und $\geq 1,4$ mg/dl ($123 \mu\text{mol/l}$) für Frauen; bei anderen Patienten: unnormale Kreatinin-Clearance oder Nachweis renaler Schädigung, bestimmt durch eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (MDRD); • Alanin-Aminotransferase ALT und/oder Aspartat-Aminotransferase AST $> 2x$ ULN an Visite 1, bestätigt durch eine wiederholte Messung innerhalb von drei Werktagen; • Gesamtbilirubin $> 2x$ ULN und/oder direktes Bilirubin größer als ULN, bestätigt durch eine wiederholte Messung innerhalb von drei Werktagen; • Positives Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg); • Positiver Hepatitis C Antikörpertest (anti-HCV) • Erhöhte Nüchtern-Triglyceride > 500 mg/dl, bestätigt durch eine wiederholte Messung innerhalb von drei Werktagen; • Klinisch signifikante Labor-Anomalitäten, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen; <p>6. Jede der folgenden EKG-Anomalitäten an Visite 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AV-Block zweiten und dritten Grades ohne Schrittmacher; • Long QT-Syndrom oder QTc > 500 ms; <p>7. Frühere oder aktuelle Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit Vildagliptin;</p> <p>8. Anamnese einer Überempfindlichkeit gegenüber den Prüfsubstanzen oder gegenüber Medikamenten, die chemisch ähnliche Strukturen aufwiesen.</p> <p>9. Gleichzeitiger medizinischer Zustand, der die Interpretation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten während der Studie stören konnte.</p> <p>10. Blutspende von 500 ml (1 Einheit) oder mehr, ein signifikanter Blutverlust entsprechend mindestens einer Einheit Blut innerhalb der letzten zwei Wochen oder Bluttransfusion innerhalb der letzten 8 Wochen oder eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		geplante reguläre Transfusion während der Studie. 11. Möglicherweise unzuverlässig und/oder solche, die durch den Prüfarzt für ungeeignet eingestuft worden sind; 12. Verwendung eines Prüfmedikaments innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments, je nachdem, was länger ist; 13. Unvermögen, den Studienabläufen und der medikamentösen Behandlung nachzukommen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	67 Zentren in 11 Ländern (Zentrenzahlen in Klammern): Australien (5), Belgien (4), Deutschland (13), Großbritannien (4), Guatemala (5), Hong-Kong (2), Indien (10), Rumänien (4), Slowakei (9), Tschechische Republik (6), Ungarn (5).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Randomisierung der Patienten in einem 1:1 Verhältnis, um entweder Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) oder Placebo (2x täglich) zusätzlich zur gegenwärtigen Behandlung zu erhalten. Die ausgewählte Dosis von Vildagliptin 50 mg 2x täglich spiegelte die empfohlene Dosis für Vildagliptin als Kombinationstherapie für Metformin-Patienten mit T2DM wieder. Die Dauer von 24 Wochen wurde gewählt, da sie die Beurteilung eines Effekts auf HbA _{1c} erlaubte und geeignete Kurzzeit-Daten zur Verträglichkeit/Sicherheit lieferte. Diese Studiendauer entsprach dem Standard für die Indikation.
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	Wirksamkeit: Messung von HbA _{1c} durch HPLC-Methodik und Nüchtern-Glukose (FPG). Explorative Wirksamkeitsvariablen bestanden aus Messungen der Insulin-Sensitivität und -Resistenz, einschließlich HOMA-IR und OGIS und der Messung einer modellbasierten β -Zellfunktion, beide bestimmt aus Proben, die während eines zweistündigen oralen Glukose-Toleranztests (oGTT) erhoben wurden. Messung von HbA _{1c} und FPG, Erfassung von Vitalzeichen und Körpergewicht: alle Visiten (2 Wochen vor Baseline, Baseline, nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen); Messung von oGTT: Baseline, nach 12 und 24 Wochen; Sicherheit: Sicherheitsbeurteilungen bestanden aus der Überwachung und der Aufzeichnung aller unerwünschten Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Aufzeichnung hypoglykämischer Ereignisse, reguläre Überwachung der Hämatologie, Blutchemie und Urinparameter, und reguläre Beurteilungen der Vitalzeichen, des Körpergewichts und von EKGs.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Amendments des Studienprotokolls (vom 08.07.2010).
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ziel waren 386 abgeschlossene Patienten (193 pro Arm). Angenommene Therapieabbrüche beeinflussten die Variabilität der geplanten Beurteilungen entsprechend des Informationsverlustes von 10 % der Probengröße. Dies führte dazu, dass die Endzahl der randomisierten Patienten auf etwa 428 Patienten erhöht wurde (1:1-Verhältnis der zwei Behandlungsgruppen: 214 Patienten pro Arm). Durch eine enge Überwachung der Rekrutierung durch IRT wurde versucht, dass etwa 60 % der randomisierten Population aus Patienten, behandelt mit Insulin und Metformin, bestand und etwa 40 % mit Insulin allein behandelt wurden. Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Hintergrundgebrauch von Metformin (mit oder ohne Metformin) und nach der Art der Hintergrund-Insulin-Therapie (langanhaltend gegenüber andere).</p> <p>Berechnung der Fallzahl nach der Primärvariablen der Veränderung von der Baseline in HbA_{1c} (%) zum Endpunkt Woche 24, deren Standardabweichung auf 1,1 % geschätzt wurde (basierend auf früheren Daten). Diese Fallzahl lieferte eine etwa 99%ige Power, um eine klinisch signifikante Differenz von 0,5 % in der Veränderung von der Baseline in HbA_{1c} zwischen den Behandlungen zu liefern bei einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 bei Patienten, behandelt mit Insulin, mit oder ohne begleitende Metformin-Therapie.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Erstellung einer Patienten-Randomisierungsliste durch den IRT-Anbieter. Eine separate Medikations-Randomisierungsliste wurde durch oder unter der Verantwortung des Novartis Drug Supply Managements mittels eines validierten Systems erstellt, das automatisch eine zufällige Zuteilung der Medikationsnummern zu Medikationspäckchen vornahm, die jedes der Studienmedikamente enthielten.</p> <p>Begutachtung des Randomisierungsschemas durch die Biostatistics Quality Assurance Group und Sperrung durch sie nach Genehmigung.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit und ohne begleitende Metformin-Therapie; • Art des Insulins (langanhaltend gegen mittellang-anhaltend/vorgemischt, unabhängig von schnell- oder kurz-wirkendem Insulin einschließlich vorgemischter Formulierungen).
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale</p>	An Visite 2 wurden alle geeigneten Patienten via IRT (<i>interactive response technology</i>) in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt oder sein/ihr Delegierter kontaktierten IRT, nachdem die Erfüllung aller Ein-/Ausschlusskriterien hinsichtlich des Patienten bestätigt wurde. IRT teilte dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die den Patienten mit einem Behandlungsarm verknüpfte, und legte eine einmalige Medikationsnummer für das erste Päckchen des auszugebenden Studienmedikaments fest. Die Medikationsnummer wurde dem Anrufer mitgeteilt und ein Fax zur Bestätigung geschickt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Die Patienten waren verblindet.</p> <p>b) Die Patienten verabreichten sich die Medikation in Form von Tabletten selbst.</p> <p>c) Die Ärzte, die die Beurteilungen vornahmen, die Mitarbeiter des Prüfarztes und die Datenanalysten waren vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet unter Verwendung folgender Methoden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Randomisierungsdaten wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung strikt vertraulich behandelt und waren keinem Beteiligten an der Studie zugänglich bis auf folgende Ausnahmen: Biostatistics Quality Assurance Group, unabhängiger Daten-Manager und Prüfarzt und Sponsor im Falle eines Patientennotfalls. 2. Identität der Behandlungen wurde durch die Verwendung zum Studienmedikament passender Placebos verborgen, die in Verpackung, Etikettierung, Erscheinung und Verabreichungsschema identisch waren. <p>Entblindung fand nur im Falle eines Patientennotfalls und zum Studienabschluss statt. Wurde ein Patient während der Studie entblindet, musste er/sie ausgeschlossen werden.</p> <p>Erst nach Studienabschluss, Verifizierung der Daten-Files und Ermittlung von Protokollverletzungen wurden die verbleibenden Entblindungscodes geöffnet und für Datenanalysen verwendet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identität der Behandlungen wurde durch die Verwendung zum Studienmedikament passender Placebos verborgen, die in Verpackung, Etikettierung, Erscheinung und Verabreichungsschema identisch waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Wirksamkeitsvariable: Änderung von der HbA _{1c} -Messung (Einheit in %) von Baseline bis zum Studienendpunkt, ab dem Beginn einer größeren Änderung bei der Insulin-Hintergrundtherapie. Die Überlegenheit von Vildagliptin (50 mg, 2x täglich) über Placebo wurde mit dem Test folgender Hypothese untersucht:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>$H_0 = \delta_{\text{Vilda 50mg, 2x}} = \delta_{\text{Placebo}}$ versus $H_{0a}: \delta_{\text{Vilda 50mg, 2x}} < \delta_{\text{Placebo}}$, wobei die δs der mittleren Änderung von Baseline zum Studienendpunkt in HbA_{1c} in der angezeigten Behandlungsgruppe entsprachen.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsvariable: Analyse mittels eines Kovarianzanalysemodells (ANCOVA) mit Behandlung, zusammengefassten Zentren, Stratum Metformin-Gebrauch und Stratum Insulin-Typ als Klassifizierungsvariablen und Baseline-HbA_{1c} als Kovariate. Eine geschlossene hierarchische Testmethode wurde verwendet, um ein Gesamtlevel von 2,5 % für die primäre einseitige Hypothese und für die zwei zentralen sekundären einseitigen Hypothesen (nämlich die gleiche Variable, beurteilt innerhalb von Patienten-Subpopulationen (mit Insulin und einer begleitenden Metformin-Therapiebehandlung und nur mit Insulin-Behandlung)) zu erhalten. Die Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen mittels des Full Analysis Sets war die primäre Basis für Schlussfolgerungen. Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf dem PP-Set wurde ebenfalls durchgeführt, um die Robustheit der Schlussfolgerung zu beurteilen.</p> <p>Der Patientenanteil, der jedes der vordefinierten Responder-Kriterien erfüllte (grundsätzliche Änderungen in HbA_{1c}) wurde in dem Full Analysis- und Per Protocol-Set zusammengefasst.</p> <p>Zusätzlich zu den zwei zentralen sekundären Zielen bestanden die weiteren sekundären Wirksamkeitsvariablen aus FPG und den explorativen Wirksamkeitsvariablen (Insulinresistenz und -empfindlichkeit, beta-Zellfunktionsparameter aus oGTT). Diese Variablen wurden mittels des gleichen ANCOVA-Modells wie für die primäre Wirksamkeitsvariable analysiert.</p> <p>Demografie und Hintergrunddaten wie auch die Sicherheitsdaten wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zusammenfassungen absoluter Werte und Änderungen in HbA_{1c} von Baseline bis zum Studienendpunkt wurden für folgende Subgruppen im FAS-Set dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HbA_{1c}-Kategorie zu Baseline ($\leq 8\%$, $> 8\%$ und $\leq 9\%$, $> 9\%$) 2. BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ an Visite 1) 3. Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre an Visite 1) 4. Geschlecht 5. Ethnie
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	<p>Vildagliptin (50 mg), zweimal täglich:</p> <p>d) randomisiert: n = 228</p> <p>e) behandelt: n = 227</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	f) primäre Analyse: n = 224 Placebo, zweimal täglich: c) randomisiert: n = 221 d) behandelt: n = 221 e) primäre Analyse: n = 216
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vildagliptin (50 mg), zweimal täglich: Insgesamt abgebrochen n = 20 Davon aufgrund von: administrativen Problemen n = 1 unerwünschten Ereignissen n = 9 Rücknahme Einverständnis n = 8 Protokollverletzungen n = 2 Placebo, zweimal täglich: Insgesamt abgebrochen n = 30 Davon aufgrund von: administrativen Problemen n = 1 unerwünschten Ereignissen n = 4 Todesfall n = 1 ohne aktuelle Verlaufskontrolle n = 7 Rücknahme Einverständnis n = 12 Protokollverletzungen n = 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 27. September 2010 (FPFV) Letzter Patient Studie beendet: 24. Oktober 2011 (LPLV)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

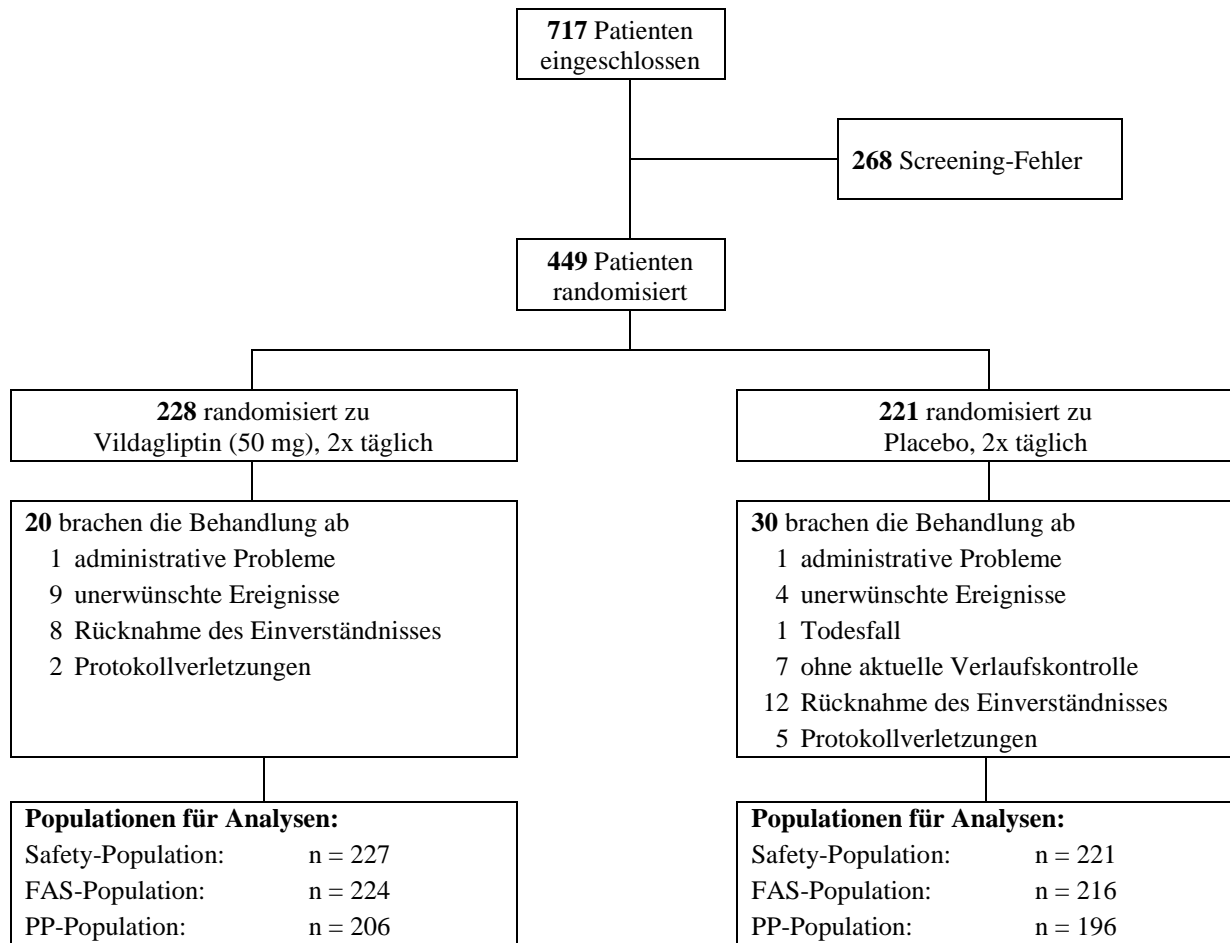


Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237A23152

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primärziel: Nachweis der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Vildagliptin 50 mg (zweimal täglich) mit Metformin und Glimепirid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Dazu wurde die Hypothese getestet, dass die HbA_{1c}-Verringerung durch Vildagliptin 50 mg (zweimal täglich) der Placebo-Therapie in Kombination mit Metformin und Glimепirid nach 24-wöchiger Behandlung überlegen ist.</p> <p>Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Vildagliptin 50 mg (zweimal täglich) mit Metformin und Glimепirid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Dazu wurde die Hypothese getestet, dass die Verringerung der Nüchtern-Plasma-Glukose (FPG) durch Vildagliptin 50 mg (zweimal täglich) der Placebo-Therapie in Kombination mit Metformin und Glimепirid nach 24-wöchiger Behandlung überlegen ist. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vildagliptin als Kombinationstherapie mit Metformin und Glimепirid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, der mit Metformin und Glimепirid unzureichend kontrolliert wurde, im Vergleich zu Placebo nach 24-wöchiger Behandlung. • Bewertung der Ansprechrate von Vildagliptin 50 mg (zweimal täglich) als Kombinationstherapie mit Metformin und Glimепirid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu Placebo nach 24-wöchiger Behandlung.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie. Das Zuteilungsverhältnis war 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nach Standard-Kriterien bestätigter Typ-2-Diabetes mellitus. 2. Orale anti-diabetische Behandlung in stabiler Dosis für mindestens 12 Wochen vor Screening-Visite. Als zulässige Grund-Behandlung galt: Metformin (≥ 1500 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (SU), Thiazolidindione (TZD) oder Gliniden an Visite 1 mit $HbA_{1c} \geq 8.5$ und ≤ 11.0 % bei Monotherapie und $HbA_{1c} \geq 7.5$ % und ≤ 11.0 % bei dualer Therapie. 3. Alter zwischen 18 und 80 Jahren an Visite 1. 4. HbA_{1c} zwischen 7,5 und 11,0 % an Visite 105. 5. Body Mass Index (BMI) zwischen 22 und 45 kg/m² an Visite 1. 6. Patienten ohne vorherige Behandlung mit Glimepirid mussten einem Switch auf Glimepirid zugestimmt haben. 7. Einverständnis, die gleiche Dosis von Metformin (≥ 1500 mg) während des gesamten Studienverlaufs beizubehalten. 8. Männlich oder weiblich. 9. Gebärfähige Frauen, die eine durch die Behörden medizinisch anerkannte Empfängnisverhütung benutzten. 10. Einverständnis, die gegenwärtige Diät und das Übungsprogramm über die gesamte Studiendauer fortzusetzen, solange vom Studienarzt nicht anders angeordnet. 11. Fähigkeit, alle Studienerfordernisse zu erfüllen; 12. Erteilung des schriftlichen Einverständnisses zur Studienteilnahme vor der ersten Beurteilung. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FPG ≥ 270 mg/dL ($\geq 15,0$ mmol/l) an Visite 1 und an Visite 105 (Woche -1). 2. Schwangere und stillende Frauen. 3. Einnahme eines der folgenden Medikamente bei Visite 1: <ul style="list-style-type: none"> • Medikamente zur Gewichtskontrolle oder -abnahme • DPP-4 Inhibitoren, GLP-1 Analoga/Nachahmer oder Insulin innerhalb der letzten 6 Monate • Chronische orale (> 7 aufeinanderfolgende Tage), parenterale oder intra-artikuläre Kortikosteroidbehandlung innerhalb 8 Wochen vor Visite 1 • Wachstumshormone innerhalb der letzten 6 Monate • Medikamente mit bekannter und häufiger Toxizität auf größere Organe oder die die Interpretation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten während der Studie stören konnten. • Jegliche orale antidiabetische Behandlung außer Metformin, SU, TZD und Gliniden innerhalb 12 Wochen vor Visite 1. 4. Jede der folgenden signifikanten Labor-
----	--	--

	<p>Anomalitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikantes TSH außerhalb des normalen Bereichs an Visite 1; • Klinisch signifikante renale Dysfunktion, indiziert durch Serumkreatininkonzentrationen an Visite 1 und Visite 105: $\geq 1,5$ mg/dl (132 μmol/l) für Männer und $\geq 1,4$ mg/dl (123 μmol/l) für Frauen • Erhöhte Nüchtern-Triglyceride >500 mg/dl ($> 5,62$ mmol/l) an Visite 1, bestätigt durch wiederholte Messung innerhalb von drei Werktagen; • Alanin-Aminotransferase ALT und/oder Aspartat-Aminotransferase AST $> 2x$ ULN an Visite 1 oder Visite 105 (Woche -1), bestätigt durch eine wiederholte Messung innerhalb von drei Werktagen; • Gesamtbilirubin $> 2x$ ULN und/oder direktes Bilirubin $> ULN$ an Visite 1 oder Visite 105 (Woche -1), bestätigt durch eine wiederholte Messung innerhalb von drei Werktagen; • Positives Hepatitis B Oberflächenantigen (HbsAg) an Visite 1; • Positiver Hepatitis C Antikörpertest (anti-HCV) an Visite 1; • Klinisch signifikante Labor-Anomalitäten, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machten. <p>5. Anamnese oder Nachweis einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute metabolische Zustände wie Ketoazidose, Laktatazidose oder hyperosmolarer Zustand (einschließlich Koma) innerhalb der letzten 6 Monate; • aktuelle Diagnose einer Herzdekompensation (NYHA-Klasse III oder IV); • Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate; • Bypass-Operation der Koronararterien oder perkutane Koronarintervention innerhalb der letzten 6 Monate; • Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb der letzten 6 Monate; • Instabile Angina innerhalb der letzten 3 Monate; • Anhaltende und klinisch relevante ventrikuläre Arrhythmien; • Aktiver Drogenmissbrauch einschließlich Alkohol (> 3 Drinks pro Tag im Schnitt und/oder ein Saufgelage von mehr als 5 Drinks an einem Tag während der letzten 6 Monate) und Vorgeschichte einer Alkoholkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre; • Typ-1-Diabetes, monogener Diabetes, Diabetes infolge einer Pankreasverletzung oder sekundäre Formen von Diabetes (z. B. Cushing Syndrom und Akromegalie); • Malignität eines Organsystems (außer lokales Basalzellkarzinom der Haut), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig
--	--

		<p>von einem lokalen Wiederauftreten oder Metastasen;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebererkrankung: akute oder chronische Lebererkrankung, Nachweis von Hepatitis, Zirrhose oder portale Hypertonie, oder Anamnese von bildgebenden Auffälligkeiten, die auf Lebererkrankungen (außer Lebersteatose) hindeuteten, z.B. portale Hypertonie, irreguläre Kapseloberfläche, Zirrhose; • Überempfindlichkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Sulfonylharnstoff-Medikamente und Metformin. <p>6. Frühere oder aktuelle Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit Vildagliptin;</p> <p>7. Anamnese einer Überempfindlichkeit gegenüber den Prüfsubstanzen oder gegenüber Medikamenten, die chemisch ähnliche Strukturen aufwiesen.</p> <p>8. Akute Infektionen innerhalb der letzten 4 Wochen vor Screening, die die Kontrolle der Blutglukose beeinflussen konnten.</p> <p>9. Jede der folgenden EKG-Anomalitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AV-Block zweiten und dritten Grades ohne Schrittmacher; • Lang-QT-Syndrom oder QTc > 500 ms. <p>10. Gleichzeitiger medizinischer Zustand, der die Interpretation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten während der Studie stören konnte.</p> <p>11. Blutspende von 500 ml (1 Einheit) oder mehr, ein signifikanter Blutverlust entsprechend mindestens einer Einheit Blut innerhalb der letzten zwei Wochen oder Bluttransfusion innerhalb der letzten 8 Wochen.</p> <p>12. Kontraindikationen oder Warnungen entsprechend der landestypischen Zulassung für Metformin und Glimepirid, die hier nicht aufgeführt sind.</p> <p>13. Möglicherweise unzuverlässige Patienten und/oder solche, die durch den Prüfarzt für ungeeignet eingestuft wurden.</p> <p>14. Verwendung eines Prüfmedikaments innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments, je nachdem, was länger war.</p> <p>15. Unvermögen, den Studienabläufen und der medikamentösen Behandlung nachzukommen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie bestand aus 40 Zentren in 11 Ländern: Australien (3), Deutschland (3), Großbritannien (1), Indien (10), Italien (2), Korea (5), Mexiko (4), Philippinen (2), Rumänien (4), Taiwan (4), Ungarn (2)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Folgende Studienmedikation wurde vom Sponsor Novartis Drug Supply Management (DSM) zu Verfügung gestellt:</p> <p>Verblindet (in Flaschen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vildagliptin (LAF237) 50 mg Tabletten • Placebo-Tabletten entsprechend/passend zu Vildagliptin (LAF237) 50 mg

		<p>Unverblindet (in Blisterpackungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glimepirid 2 und 4 mg Tabletten <p>Vom Patienten wurde folgende Handelsware zu Verfügung gestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin \geq 1500 mg, die momentane Dosis musste beibehalten werden. <p>Es wurde ausreichend Studienmedikation zu Verfügung gestellt, um für verspätete Visiten die Versorgung gewährleisten zu können.</p> <p>Die Studienmedikation Vildagliptin musste zweimal täglich, jeweils eine Tablette vor dem Frühstück und dem Abendessen, eingenommen werden. Glimepirid (2 mg oder 4 mg Tabletten) musste vor dem Frühstück eingenommen werden. Patienten, die mehr als 4 mg Glimepirid einnahmen, mussten die gesamte Dosis vor dem Frühstück einnehmen.</p> <p>Die Randomisierung (1:1) zur doppelblinden Behandlung mit Vildagliptin 50 mg bid oder Placebo erfolgte zusätzlich zur fortgeführten Behandlung des Patienten mit Metformin und Glimepirid. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen.</p> <p>Am Morgen der Studienvisiten war keine Medikation erlaubt (Vildagliptin/Placebo, Metformin oder Glimepirid). Patienten waren nüchtern, d.h. weder Essen noch Trinken nach 22 Uhr des Vortages einer geplanten Visite oder Nüchtern für ungefähr 8 – 12 Stunden vor der Visite. Die Patienten brachten die Medikation mit sich. Die Medikation wurde nach Beendigung der Untersuchungen eingenommen vor der ersten Mahlzeit am Tag.</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>Kriterien zur Bestimmung der Wirksamkeit: HbA_{1c} gemessen mit Ionenaustausch- Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) und Nüchtern-Plasmaglukose (FPG).</p> <p>Sicherheitskriterien: Sicherheitsuntersuchungen bestanden aus der Überwachung und Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und hypoglykämischer Ereignisse, aus der routinemäßigen Überwachung von Hämatologie, Blutchemie und Urinparametern sowie aus routinemäßigen Untersuchungen der Vitalzeichen, des Körpergewichts und EKG.</p> <p>Die Untersuchungen zu Wirksamkeit und Sicherheit erfolgten bei Baseline sowie in Woche 6, 12, 18 und 24.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde ein Stichprobenumfang von 246 Patienten (123 Patienten pro Arm), die die Studie beenden,

		angestrebt. Unter der Annahme einer Ausfallrate von 15 % mussten 290 Patienten (145 Patienten pro Arm) im gleichen Verhältnis 1:1 in die beiden Therapiegruppen randomisiert werden. Dieser Stichprobenumfang würde üblicherweise eine 90%ige Teststärke bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % sicherstellen, um eine Überlegenheit von Vildagliptin 50 mg bid über Placebo zu belegen, gemessen an der HbA _{1c} Reduktion (in %) nach 24 Wochen Behandlung bezogen auf den Baseline-Wert. Dabei wurde ein klinisch relevanter Unterschied von 0,5 absoluten Einheiten zu Placebo angenommen und eine Standardabweichung von 1,2 %, welche mit den Ergebnissen der Studien LAF237A2305 und LAF237A2303, die ein ähnliches Studiendesign hatten, übereinstimmte.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Interactive Response Technology (IRT-) Anbieter erstellte eine Patienten-Randomisierungsliste mithilfe eines validierten Systems, das die zufällige Zuordnung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern generierte. Diese Randomisierungsnummern waren den verschiedenen Behandlungsarmen zugeordnet, die ihrerseits den Medikationsnummern zugeordnet waren. Eine separate Medikationsliste wurde unter Verantwortung von Novartis Drug Supply Management mithilfe eines validierten Systems erstellt, das die zufällige Zuordnung von Medikationsnummern zu Studienmedikations-Sets, die die entsprechenden Studienmedikamente enthielten, generierte. Das Randomisierungsschema für die Patienten wurde von einem Mitglied der Biostatistik-Qualitätssicherungsabteilung überprüft und freigegeben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das IRT-System wies dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, welche den Patienten einem Behandlungsarm zuwies und eine eindeutige Medikationsnummer für das erste Studienmedikations-Set zuordnete, das dem Patienten ausgehändigt wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	An Visite 2 wurden alle geeigneten Patienten via IRT in einen der Behandlungsarme randomisiert. Dazu kontaktierte der Prüfarzt oder sein Vertreter nach Bestätigung, dass der Patient alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte, das IRT.
11	Verblindung	

11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Die Patienten waren verblindet.</p> <p>b) Die Patienten verabreichten sich die Medikation in Form von Tabletten selbst.</p> <p>c) Prüfarzte, Personen, die die Beurteilungen vornahmen, die Mitarbeiter des Prüfarztes und die Datenanalysten waren vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet unter Verwendung der folgenden Methoden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Randomisierungsdaten wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung strikt vertraulich behandelt und waren keinem Beteiligten an der Studie zugänglich bis auf folgende Ausnahmen: Biostatistik-Qualitätssicherungsabteilung, unabhängiger Daten-Manager und Prüfarzt und Sponsor im Falle eines Patientennotfalls. 2. Identität der Behandlungen wurde durch die Verwendung zum Studienmedikament passender Placebos verborgen, die in Verpackung, Etikettierung, Erscheinung, Geschmack, Geruch und Verabreichungsschema identisch waren. <p>Jeder Patient war durch eine Kombination von Zentrums- und Patientennummer innerhalb der Studie eindeutig identifiziert. Die Zentrumsnummer wurde von Novartis vorgegeben.</p> <p>Nach dem Einverständnis des Patienten wurde die Patientennummer, beginnend bei 1 pro Zentrum, durch den Prüfarzt zugewiesen. Alle weiteren Patienten erhielten die nächsthöhere Nummer, vergebene Nummern wurden nicht wieder verwendet.</p> <p>Jedes Zentrum bekam identisch aussehende Studienmedikations-Sets mit einem zweiteiligen Aufkleber. Die eindeutige Medikationsnummer war auf jedem Teil des Aufklebers gedruckt. Diese Nummer bezog sich auf den Studienarm und die spezielle Visite.</p> <p>Das Studienteam übergab gemäß der vom IRT-System zugewiesenen Medikationsnummer das entsprechende Studienmedikations-Set dem Patienten. Direkt vor Übergabe an den Patienten wurde ein Teil des Aufklebers in die Dokumentation des Patienten mit der eindeutigen Patientennummer eingeklebt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Tabletten ähnelten den Vildagliptin-Tabletten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Veränderung von HbA_{1c} ab Baseline zum Studienendpunkt im Full Analysis Set (FAS).</p> <p>Der Test auf Überlegenheit von Vildagliptin 50 mg bid über Placebo als Kombinationstherapie mit Metformin plus Glimepirid für die Wirkung auf die Reduzierung von HbA_{1c} nach 24-wöchiger Behandlung basierte auf der folgenden Null-Hypothese und den einseitigen Alternativ-Hypothesen mit einem Alpha-Level von</p>

	<p>2,5 %:</p> <p>$H_0: \delta_{Vilda\ 50\ mg\ bid} = \delta_{Placebo}$ versus $H_a: \delta_{Vilda\ 50\ mg\ bid} < \delta_{Placebo}$,</p> <p>wobei δ_s die mittlere Veränderung am Endpunkt Woche 24 ab Baseline für HbA_{1c} in der jeweiligen Behandlungsgruppe waren.</p> <p>Ein Kovarianzanalysemodell (ANCOVA) mit den Konditionen Behandlung, zentrierter Baseline-HbA_{1c} (Subtraktion der Gesamt-Baseline-HbA_{1c} von allen Behandlungsgruppen und zusammengefasste Zentren) wurde angewandt, um die Behandlungseffekte zu vergleichen. Die Wahrscheinlichkeit einer Interaktion von Behandlung und zusammengefassten Zentren oder einer Interaktion von Behandlung und Baseline-HbA_{1c} wurde untersucht, obwohl diese Interaktionen nicht im ursprünglichen Analysemodell integriert waren.</p> <p>Die Mittelwertveränderung der kleinsten Quadrate („adjustierter Mittelwert“) ab Baseline für jede Behandlungsgruppe, die Differenz in den Mittelwertsveränderungen der kleinsten Quadrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen und das zweiseitig bereinigte 95 %-Konfidenzintervall zusammen mit dem p-Wert für die Differenz wurde vom primären Analysemodell erhalten.</p> <p>Die Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen im FAS war die primäre Basis der Schlussfolgerungen. Die Analyse basierend auf dem PPP (Per Protocol Set) wurde durchgeführt, um die Robustheit der Schlussfolgerung zu beurteilen. Dabei wurden dieselben Testprozeduren wie bei der FAS Analyse durchgeführt.</p> <p>Für den sekundären Endpunkt wurde der Prozentsatz der Patienten, die die vordefinierten Ansprechkriterien basierend auf den HbA_{1c}-Zielen am Studienendpunkt erfüllten sowie der Prozentsatz der Patienten überhaupt berechnet und mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests in der FAS-Gruppe verglichen. Die Veränderung des FPG ab Baseline zum Studienendpunkt wurde mithilfe des ANCOVA-Modells wie bei der primären Wirksamkeitsvariablen analysiert.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit behandlungsinduzierten unerwünschten Ereignissen wurde nach primärer Organsystemklasse, Hauptterm, maximaler Schwere und Beziehung zur Studienmedikation zusammengefasst. Todesfälle, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch führten, und Ereignisse, die zu einer zeitweisen Unterbrechung der Einnahme von Studienmedikation führten, wurden tabellarisch mit Anzahl und Prozentsatz aufgelistet. Die Häufigkeitsraten unerwünschter Ereignisse, die von mehreren Entscheidungsgremien bestätigt wurden, unerwünschte Ereignisse von vordefinierten Risiken und hypoglykämische Ereignisse wurden ebenfalls zusammengefasst.</p>
--	---

		<p>Daten zu Hämatologie und Blutchemie wurden absolut, als Veränderung zu Baseline und als therapiebedingte auffallende Abnormalitäten zusammengefasst. Vitalzeichen, Körpergewicht, EKG-Befunde und Urinanalyse wurden deskriptiv in Kategorien bewertet.</p> <p>Patientendisposition, demographische und Baseline-Hintergrundcharakteristika wurden nach Behandlung zusammengefasst.</p>
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Analyse der Ansprechrate</p> <p>Drei Definitionen des Ansprechens wurden definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HbA_{1c} Endpunkt < 7 % 2. HbA_{1c} Endpunkt < 7 % bei Patienten mit Baseline-HbA_{1c} ≤ 8 % 3. HbA_{1c} Endpunkt ≤ 6,5 % <p>Der Prozentsatz der Patienten, die jegliche Kriterien erfüllten, wurde für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst und mit dem Chi-Quadrat-Test im FAS verglichen. Der Prozentsatz der Patienten, die wenigstens eine Kriterium (egal welches) erfüllten, wurde ebenso tabellarisch dargestellt.</p> <p>Subgruppen-Analyse</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsvariable Veränderung von HbA_{1c} ab Baseline wurde in der FAS durch deskriptive Statistiken über Subpopulationen von Patienten beurteilt, die durch die folgenden Baseline-Merkmale definiert waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Baseline-HbA_{1c} Kategorie (≤ 8 % und > 8 %, und ≤ 9 % und > 9 %) 2. BMI (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m², an Visite 1) 3. Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre an Visite 1) 4. Geschlecht 5. Ethnie <p>Sensitivitätsanalyse bezogen auf die Handhabung von Notfall-Medikation.</p> <p>Für die Analyse der Daten zur Handhabung der Notfall-Medikation (gewertet am Beginn der Notfall-Medikation) wurde ein ähnliches ANCOVA-Modell wie bei der Primär-Analyse am FAS-Set durchgeführt. Hierzu wurden alle Daten bis einschließlich Woche 24 berücksichtigt. Für die Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt nach 24 Wochen als diejenige Messung definiert, welche bei der letzten Studienvisite nach Baseline und vor oder während der planmäßigen sechsten Studienvisite (Woche 24) gewonnen wurde, unabhängig davon, ob sie bei einer geplanten oder außerplanmäßigen Visite erhoben wurde und unabhängig davon, ob die Patienten Notfall-Medikation verwendeten oder nicht.</p> <p>Analyse mit Messwiederholungen</p> <p>Als eine Sensitivitätsanalyse des LOCF-Ansatzes wurde die Veränderung von HbA_{1c} ab Baseline zu allen verfügbaren Zeitpunkten und für alle Patienten</p>

		im FAS basierend auf der beschränkten Methode der maximalen Wahrscheinlichkeit (REML, = restricted maximum likelihood) mit Messwiederholungen analysiert. Die Behandlungseffekte am Ende der Studienvsiste werden durch dieses Modell geschätzt und verglichen.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Vildagliptin 50 mg bid + Metformin + Glimepirid a) n = 158 b) n = 144 c) FAS: n = 152, PP: n = 144 Placebo + Metformin + Glimepirid a) n = 160 b) n = 155 c) FAS: n = 160, PP: n = 155
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vildagliptin 50mg bid + Metformin + Glimepirid: Insgesamt abgebrochen n = 14 Davon aufgrund von: Abnormale Laborwerte: n = 1 Administrative Probleme: n = 1 Unerwünschte Ereignisse: n = 1 Ohne aktuelle Verlaufskontrolle: n = 2 Rücknahme des Einverständnisses: n = 7 Protokollverletzung: n = 2 Placebo + Metformin + Glimepirid: Insgesamt abgebrochen n = 5 Davon aufgrund von: Unerwünschte Ereignisse: n = 1 Todesfall: n = 1 Ohne aktuelle Verlaufskontrolle: n = 1 Rücknahme des Einverständnisses: n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 12. Oktober 2010 (FPFV) Letzter Patient Studie beendet: 21. November 2011 (LPLV)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

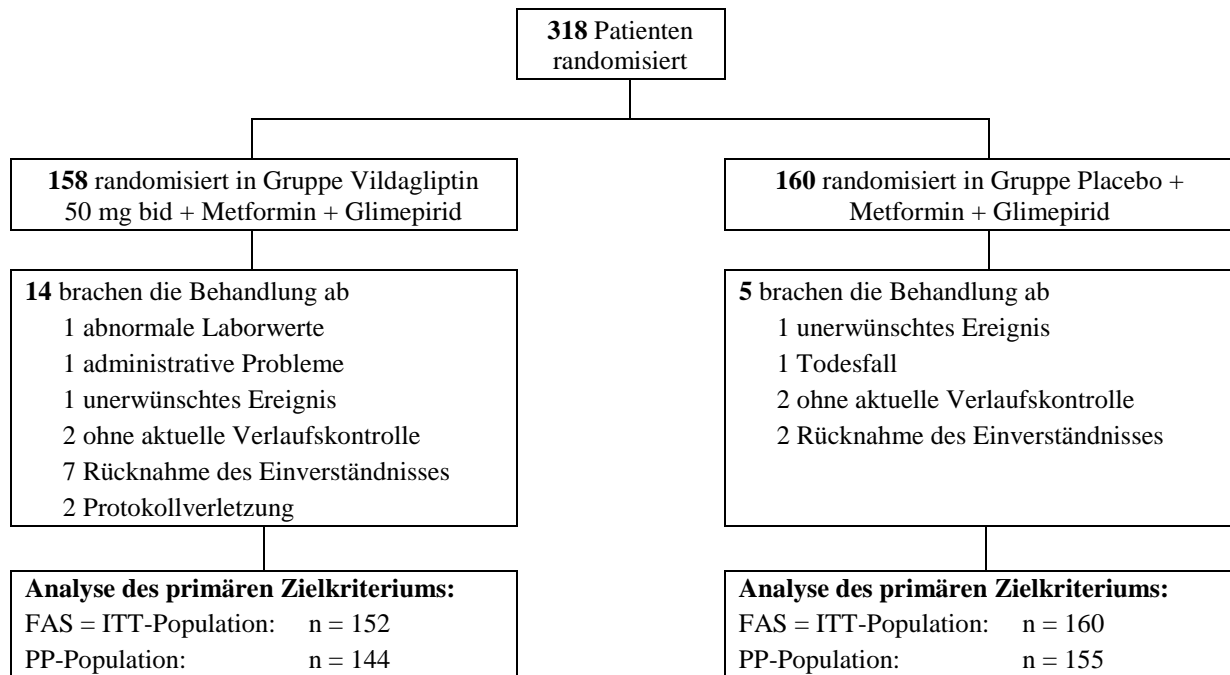


Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237A2403

STROBE-Liste (Kohortenstudie)

Item	Thema	Studieninformation
1	Titel und Abstract	<p>a)</p> <p>Multinationale, multizentrische, Beobachtungsstudie nach Zulassung zur Beurteilung des Profils von Vildagliptin und dem Kombinationspräparat Vildagliptin–Metformin im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika bei Patienten mit Diabetes Typ 2 bei praxisüblicher Anwendung: eine Kohortenstudie.</p> <p>b)</p> <p>Bei der Therapieentscheidung in der Behandlung von Patienten mit T2DM suchen Ärzte einen Ausgleich zwischen einer guten Blutzuckereinstellung und einer möglichst kleinen Zahl von unerwünschten Ereignissen. Zahlreiche klinische Studien zeigten eine klinisch bedeutsame Reduktion von HbA_{1c} mit Vildagliptin ohne Gewichtszunahme und minimale Hypoglykämie sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika (OA).</p> <p>Ziel dieser Studie war die Bestimmung des Patientenanteils im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung, die auf eine Behandlung mit Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder mit Vildagliptin–Metformin (als Kombinationspräparat) nach 12 Monaten Behandlung im Vergleich zu einer Komparator-Therapie (zwei OAs als Kombinationstherapie) ohne unerwünschte Ereignisse ansprachen.</p> <p>Dies erfolgte im Rahmen einer multinationalen, multizentrischen Beobachtungsstudie nach Zulassung von Vildagliptin. Dabei wurden T2DM Patienten aus 27 Ländern mit schlechter Blutzuckereinstellung unter einer bestehenden Monotherapie mit OA neu auf eine orale Kombinationstherapie umgestellt. Patienten wurden in 2 Kohorten (Vildagliptin oder Komparator) eingeteilt.</p> <p>Folgende Daten wurden im Rahmen der Studie erhoben: HbA_{1c} wurde zur Baseline und bis zu 14 Monate nach Baseline bei optionalen Zwischenanalysen ermittelt. Dabei wurde stets auch das Körpergewicht gemessen. Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurde das Auftreten schwerwiegender und nicht-schwerwiegender unerwünschter Ereignisse überwacht und dokumentiert (z.B. schwerwiegende Hypoglykämien, gastrointestinale Ereignisse und periphere Ödeme).</p> <p>In der Vildagliptin-Kohorte wurden mehr Patienten erfolgreich behandelt (55,4 % gegen 51,3 %), was insgesamt eine angepasste „Odds-Ratio“ (OR) von 1,48 ergab (95%iges Konfidenzintervall 1,42-1,55; p < 0.001). Im Falle einer Behandlungsantwort ohne Auftreten von peripheren Ödemen, gezeigter Hypoglykämie, Abbrüchen aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen und Gewichtszuwachs von ≥ 3 % betrug die angepasste OR zugunsten von Vildagliptin 1,64 (95%iges Konfidenzintervall 1,57-1,72; p < 0.001). Im Falle einer Behandlungsantwort ohne Auftreten gezeigter Hypoglykämie und Gewichtszuwachs betrug die angepasste OR zugunsten von Vildagliptin 1,64 (95%iges Konfidenzintervall 1,57-1,72; p < 0.001). Im Falle des Erreichens</p>

		<p>des HbA_{1c}-Zielniveaus von weniger als 7,0 % an Monat 12 ohne Gewichtszunahme und gezeigter Hypoglykämie bei Patienten mit HbA_{1c} ≥ 7 % erreichten nach 12 Behandlungsmonaten mehr Patienten das Ziel (HbA_{1c} < 7 %) in der Vildagliptin- als in der Komparator-Kohorte (35,1 % gegen 23,2 %), ganz ohne Hypoglykämie oder Gewichtszunahme.</p> <p>Es gab zusätzliche Studienziele, um die Gesamtsicherheit von Vildagliptin unter Alltagsbedingungen zu beurteilen. Der Patientenanteil mit einem unerwünschten Ereignis in einer primären Organsystemklasse war ähnlich in der Vildagliptin- (5,28 %) und in der Komparator-Gruppe (5,73 %). Die Dauer als Median bis zu einem unerwünschten Ereignis betrug 16 Wochen in der Vildagliptin-Kohorte, während es 20 Wochen in der Komparator-Kohorte waren. Unter den bekannten und möglichen schwerwiegenden Risiko-Ereignissen nach den Kategorien des Risiko-Managementplans wurde in der Vildagliptin-Kohorte (n = 56; 0,20 %) von einer geringfügig höheren Anzahl von Ereignissen berichtet als in der Komparator-Kohorte (n = 17; 0,11 %).</p> <p>Es gibt Einschränkungen bei Beobachtungsstudien. Die Haupteinschränkung dieser Studie lag in der Dunkelziffer der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse.</p> <p>Eine andere mögliche Einschränkung war die Menge an fehlenden Informationen, die darüber hinaus nicht zwischen den beiden Kohorten ausgeglichen wurden: beim primären und bei den sekundären Wirksamkeitseindpunkten war der Anteil nicht-auswertbarer Patienten aufgrund von fehlenden Informationen in der Vildagliptin-Kohorte höher.</p> <p>Obwohl die meisten Richtlinien vorschreiben, dass HbA_{1c} mindestens zweimal pro Jahr überprüft werden sollte, führten 86 % der Diabetiker-Patienten in der Realität nur einmal pro Jahr eine HbA_{1c}-Kontrolle durch. Diese klinische Praxis trug wahrscheinlich in dieser Studie sehr zu den fehlenden Informationen hinsichtlich HbA_{1c} und Gewichtsbeurteilung bei.</p> <p>Folgende Schlussfolgerungen konnten durch diese Studie gezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter Alltagsbedingungen war Vildagliptin vom gesamten klinischen Nutzen her dem Komparator überlegen, wie es durch einen zusammengesetzten Endpunkt, nämlich der Beurteilung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit, gemessen wurde. • In dieser groß angelegten Anwendungsbeobachtungsstudie bot Vildagliptin eine Glukose-Kontrolle, die mit Daten aus früheren randomisierten klinischen Prüfungen übereinstimmte. • Insgesamt gesehen gab es eine Dunkelziffer an unerwünschten Ereignissen, wenn man es mit einer „Wirksamkeitsstudie“ verglich, aber Resultate aus der Studie stimmten mit Ergebnissen aus anderen Beobachtungsstudien überein. <p>Insgesamt gesehen unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse nicht zwischen Vildagliptin und dem Komparator. Dies stimmte mit den unerwünschten Ereignissen im klinischen LAF237-Programm überein.</p>
-	Einleitung	
2	Hintergrund/Rationale	T2DM ist eine chronische, progressive Krankheit, die durch Hyperglykämie charakterisiert ist. Diese entsteht durch eine Vielzahl metabolischer Veränderungen, darunter periphere Insulinresistenz, beeinträchtigte Insulinsekretion, gesteigerte hepatische Glukoneogenese und

		<p>Hyperglukagonämie. OA bewirken entweder eine gesteigerte Insulinsekretion, eine erhöhte Insulinsensitivität, eine Reduktion der hepatischen Glukoneogenese oder verminderte Glukose-Resorption aus dem Verdauungstrakt. Alle verbessern die Blutzuckereinstellung für kurze Zeit, aber bei keinem konnte ein Aufhalten des Funktionsverlustes der β-Zellen gezeigt werden. Dieser trägt zur Verschlechterung der Blutzuckereinstellung bei. Die „United Kingdom Prospective Diabetes“ Studie (UKPDS) zeigte, dass die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 3 Jahren eine Ergänzung mit einem zweiten OA benötigten. Außerdem begrenzten unerwünschte Ereignisse bei allen OAs ihre Verträglichkeit. Die gegenwärtig vorhandenen Daten mit Vildagliptin und Vildagliptin-Metformin zeigten eine gute Verträglichkeit und Sicherheit sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen OA.</p>
3	Zielsetzungen	<p>Primäres Ziel: Beurteilung des Patientenanteils in der Praxis, die auf eine Behandlung mit Vildagliptin als zweites Medikament in der Kombinationstherapie oder mit Vildagliptin-Metformin (als Kombinationspräparat) nach 12 Monaten Behandlung im Vergleich zu einer Komparator-Therapie (zwei OAs als Kombinationstherapie) ohne unerwünschte Ereignisse ansprechen. Ansprechen definiert als Reduktion des HbA_{1c}-Wertes > 0,3 % zum Endpunkt an Monat 12 im Vergleich zu Baseline. Unerwünschte Ereignisse: periphere Ödeme, nachgewiesene Hypoglykämie, Abbruch wegen gastrointestinaler Beschwerden oder signifikante Gewichtszunahme (≥ 5 %) nach 12 Behandlungsmonaten.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beurteilung des Patientenanteils unter Behandlung mit Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder mit Vildagliptin-Metformin (als Kombinationspräparat) gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OAs als Kombinationstherapie) in praxisüblicher Anwendung, die zum Endpunkt an Monat 12 einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten ohne Gewichtszunahme ≥ 3 % oder ohne nachgewiesene Hypoglykämien. Dies wurde in globalen Subpopulationen und entsprechenden Länder-spezifischen Subpopulationen bei Patienten mit einem Baseline-HbA_{1c}-Wert von 7,0 % oder größer durchgeführt, aber auch in verschiedenen Subgruppen. 2. Beurteilung des Patientenanteils bei praxisüblicher Anwendung, die auf eine Behandlung mit Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder mit Vildagliptin-Metformin (als Kombinationspräparat) nach 12 Monate Behandlung gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OA als Kombinationstherapie) ohne unerwünschte Ereignisse ansprechen. Ansprechen definiert als Reduktion des HbA_{1c} Wertes > 0,3 % beim Endpunkt zu Monat 12 in Vergleich zu Baseline. Unerwünschte Ereignisse: periphere Ödeme, nachgewiesene Hypoglykämie, Abbruch wegen gastrointestinaler Beschwerden oder signifikante Gewichtszunahme (≥ 3 %). 3. Beurteilung der Wirksamkeit von Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder von Vildagliptin-Metformin (als Kombinationspräparat) auf individuelle Verträglichkeitsfaktoren (Körpergewicht, periphere Ödeme, Hypoglykämie, gastrointestinale Beschwerden) gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OAs als

		<p>Kombinationstherapie).</p> <p>4. Beurteilung des Patientenanteils bei praxisüblicher Anwendung, die auf eine Behandlung mit Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder mit Vildagliptin–Metformin (als Kombinationspräparat) nach 12 Monate Behandlung gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OAs als Kombinationstherapie) ohne Gewichtszunahme $\geq 3\%$ und nachgewiesene Hypoglykämien ansprachen. Ansprechen definiert als Reduktion des HbA_{1c}-Wertes $> 0,3\%$ zum Endpunkt an Monat 12 im Vergleich zu Baseline.</p> <p>5. Beurteilung des Sicherheitsprofils von Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder von Vildagliptin–Metformin (als Kombinationspräparat) gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OA als Kombinationstherapie) bei praxisüblicher Anwendung.</p> <p>6. Beurteilung des Patientenanteils unter Behandlung mit Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder mit Vildagliptin–Metformin (als Kombinationspräparat) gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OAs als Kombinationstherapie), die ihre jeweilige Therapie auf Grund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beendeten.</p> <p>7. Beurteilung des Patientenanteils unter Behandlung mit Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder mit Vildagliptin–Metformin (als Kombinationspräparat) gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OAs als Kombinationstherapie), die ihre jeweilige Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse beendeten.</p> <p>8. Beurteilung des Patientenanteils unter Behandlung mit Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder mit Vildagliptin–Metformin (als Kombinationspräparat) gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OAs als Kombinationstherapie), die ihre jeweilige Therapie aus irgendeinem anderen Grund beendeten.</p> <p>9. Beschreibung der demografischen und metabolischen Eigenschaften der Patienten unter Behandlung mit Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder mit Vildagliptin–Metformin (als Kombinationspräparat) gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OAs als Kombinationstherapie).</p> <p>10. Beschreibung der Verschreibungspraxis der Ärzte, die Vildagliptin als Zweifach-Kombinationstherapie oder Vildagliptin–Metformin (als Kombinationspräparat) gegenüber der Komparator-Therapie (zwei OAs als Kombinationstherapie) anordneten.</p>
-	Methoden	
4	Studiendesign	<p>Multinationale, multizentrische, Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung von Vildagliptin.</p> <p>Daten wurden von T2DM Patienten mit unzureichender oder unkontrollierter Blutzuckereinstellung unter der bestehenden Monotherapie mit OA, die zusätzlich ein zweites OA benötigten, erhoben.</p>

		<p>Einteilung in zwei Kohorten: Vildagliptin-Kohorte oder Komparator-Therapie -Kohorte.</p> <p>Die Studiendauer betrug 12 Monate (+höchstens 2 Monate, um die Praxisnähe widerzuspiegeln).</p> <p>Die Zahl der eingeschlossenen Patienten variierte pro Zentrum von < 10 bis > 100 Patienten.</p>
5	Rahmen	<p>Die Studie wurde in 27 Ländern (in denen Galvus[®] und Eucreas[®] zugelassen sind) durchgeführt. Die Länder wurden in 5 Regionen eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Latein Amerika: Argentinien, Kolumbien, Ecuador, Mexiko, Venezuela • Europa: Österreich, Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Deutschland, Griechenland, Luxemburg, Niederlande, Portugal, Russische Föderation, Slowakei, Schweden • Indien • Osten (Asien): Philippinen, Republik Korea • Mittlerer Osten: Bahrain, Jordanien, Kuwait, Libanon, Oman, Palästina, Vereinigten Arabischen Emirate <p>2 vorgeschriebene Erhebungszeitpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhebung zu Baseline bei Einschluss des Patienten; 2. Erhebung der Daten am Studienende nach 12 Monaten (+ höchstens 2 Monate). <p>Optionale Zwischenerhebungen wurden zugelassen, damit der Prüfarzt zusätzliche Patientendaten (z.B. Labordaten oder unerwünschte Ereignisse) dokumentieren konnte, falls ein Patient während der Beobachtungsphase vorstellig wurde.</p> <p>Die Erhebung zu Baseline fand bei der Visite, an der die Medikation verschrieben und die Einverständniserklärungen eingeholt wurden, statt. Bei dieser Visite wurden auch die Ein-/Ausschlusskriterien erfasst und geeignete Patienten, die sich bereits für eine neUE OA entschieden haben, eingeschlossen. Danach folgte eine Beobachtungsphase, die 12 Monate (+ höchstens 2 Monate) dauerte. Währenddessen wurden die Patienten gemäß gängiger Praxis behandelt. Nach etwa 12 Monaten sollten die Patienten zu einer finalen Datenerhebung erscheinen.</p> <p>Die meisten Patienten in beiden Kohorten wurden > 52 - 61 Wochen behandelt.</p>
6	Studienteilnehmer	<p>a)</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Mündliche oder schriftliche Einverständniserklärung

		<p>2. Weibliche/männliche Patienten mit T2DM unter Monotherapie mit OA, die zusätzliche OA benötigten</p> <p>3. Alter ≥ 18 Jahre bei Baseline</p> <p>4. Zustimmung, alle Kennzeichnungs- und Verschreibungsvorschriften der OA für den Zeitraum der Studienteilnahme zu beachten.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Einnahme einer Prüfmedikation bei Einschluss, 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor dem Einschluss, je nachdem, was länger war.</p> <p>2. Bei Studienbeginn OA-Therapie naive Patienten</p> <p>3. Patienten, die bei Baseline (Visite 1) oder 1 Monat zuvor einen DPP-4 Inhibitor einnahmen (einschließlich Vildagliptin) oder bei denen eine Verschreibung eines anderen DPP-4 Inhibitors als Vildagliptin geplant war.</p> <p>4. Patienten, die bei Baseline oder 1 Monat zuvor ein GLP-1 Mimetikum/Analogon einnahmen, oder bei denen eine Verschreibung eines GLP-1 Mimetikum/Analogon geplant war.</p> <p>5. Patienten, die 3 oder mehr OAs benötigten.</p> <p>6. Patienten, bei denen bei Studieneintritt von einem OA oder einer OA-Klasse auf eine andere OA-Klasse gewechselt werden sollte.</p> <p>7. Patienten, die bei Studieneintritt bereits insulinpflichtig waren</p> <p>8. In der Anamnese Überempfindlichkeit auf eines der Studienmedikamente oder auf Medikamente ähnlicher chemischer Klassen.</p> <p>b) Zuteilung zur Vildagliptin bzw. Vildagliptin/Metformin-Kohorte oder zur Komparator-Therapie-Kohorte mit OAs lag einzig im Ermessen des verschreibenden Arztes.</p> <p>Um einen nicht-interventionellen Status zu gewährleisten, wurden die Patienten nach der Therapieentscheidung eingeschlossen. Die Ärzte ordneten die OAs nach den länderspezifischen Vorschriften und gängiger Praxis an.</p>
7	Variablen	<p>Die Wirksamkeit wurde durch eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes um $> 0,3$ % beurteilt. Die Verträglichkeit wurde durch das Fehlen einer Gewichtszunahme (in %), von schweren Hypoglykämien, von Abbrüchen wegen gastrointestinaler Beschwerden und von peripheren Ödemen beurteilt. Therapieansprechen wurde als Senkung des HbA_{1c}-Wertes $> 0,3$ % nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline definiert. Laboruntersuchungen wurden im Rahmen der normalen Praxis nach Maßgabe der örtlichen Verschreibungsvorschriften und in Abständen nach Einschätzung des Arztes durchgeführt. Alle unerwünschten Ereignisse wurden im passenden MedDRA von Novartis (oder Vertreter) kodiert. Klinisch signifikante Gewichtszunahme wurde als Zunahme des Gewichts ≥ 5 % nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline definiert. Eine Gewichtszunahme um ≥ 3 % nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline wurde als sekundäres Ziel beurteilt. Periphere Ödeme wurden als ein bleibender Eindruck im Gewebe nach Palpation definiert. Nachgewiesene Hypoglykämien wurden als durch den Arzt bestätigte Ereignisse während der 12-monatigen Beobachtungszeit definiert. Ein unerwünschtes Ereignis wurde als Auftreten oder Verschlechterung eines unerwünschten Merkmals, Symptoms oder Zustands nach Beginn der Therapie definiert.</p> <p>Die Therapieentscheidung konnte durch eine Anzahl von Faktoren beeinflusst werden: demografische (Alter, Geschlecht, Ethnie), Lebensstil</p>

		(Alkohol, Rauchen), sozioökonomischer Status, Body Mass Index (BMI), länderspezifische Therapieempfehlungen, Dauer und/oder Schwere der Diabetes, vorherige Therapie mit OA, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation. Wegen der fehlenden Randomisierung bestand ein hohes Risiko, dass diese Faktoren nicht auf beide Kohorten gleich verteilt waren. Diese Faktoren konnten nicht nur die Therapieentscheidung beeinflussen, sondern auch das Studienergebnis und vor allem das Sicherheitsprofil. Statistische Analysemethoden allein konnten alle bekannten und besonders unbekannt Tendenzen und Störgrößen nicht adäquat korrigieren. Jedoch war es trotzdem wichtig, systematisch Information über solche Faktoren zu sammeln und sie daraufhin zu kontrollieren.
8*	Datenquellen/ Messmethoden	Die Daten wurden erfasst, das EDC-Instrument wurde von einer CRO zur Verfügung gestellt. Die Untersuchungen sämtlicher Proben erfolgten im örtlichen Labor.
9	Bias	Um Ungleichgewichte zwischen Studienteilnehmern abzuschwächen, wurden Daten über mögliche Störgrößen gesammelt: Land, Alter, Geschlecht, Ethnie, BMI, Dauer der Diabetes, vorherige Medikation, Begleitmedikation, HbA _{1c} -Wert zu Baseline, Leberwerte zu Baseline, Anamnese (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Gastrointestinalerkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, Allergien, etc.). Statistische Analysemethoden allein konnten alle bekannten und besonders unbekannt Tendenzen und Störgrößen nicht adäquat korrigieren. Jedoch war es trotzdem wichtig, systematisch Information über solche Faktoren zu sammeln und sie daraufhin zu kontrollieren.
10	Studiengröße	<p>Es wurde geplant, 60000 Patienten einzuschließen (etwa 30000 pro Kohorte). Die Berechnung der Fallzahl basierte auf folgenden Annahmen: für 1 Patient in der Vildagliptin-Kohorte sollte 1 Patient in der Komparator-Kohorte eingeschlossen werden (Verhältnis 1:1). Die Fallzahl wurde nach den Anforderungen des sekundären Ziels „Profil schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ berechnet, das eine größere Fallzahl erforderte. Die Fallzahl wurde auch auf Eignung für das primäre Ziel der Behandlungsantwort überprüft. Der tatsächliche Einschluss in die Studie war nicht ausgewogen: für 2 Patienten in der Vildagliptin-Kohorte wurde 1 Patient in der Komparator-Kohorte rekrutiert (Verhältnis 2:1). Die tatsächliche Population betrug 45868 Patienten.</p> <p>Um ein zweifach erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 1/1000$ Personen-Jahre mit einer Power $\geq 80\%$ (zweiseitiges α von 0,05) zu messen, müsste man 23511 Patienten für 12 Monate in jeder Kohorte beobachten. Unter Berücksichtigung einer Fehlerquote von 20 % und einer Follow-up-Zeit von 0,8 Jahren, ergab sich eine Größe von 30000 Patienten in jeder Kohorte.</p>
11	Quantitative Variablen	<p>Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 0,3 % wurde als Grenze gewählt, weil sie als minimale Änderung angesehen wird, ab der ein signifikanter Nutzen erwartet werden kann.</p> <p>Gewichtszunahmen von $\geq 5\%$ nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline wurden gewählt, weil ab dieser Zunahme klinisch signifikante</p>

		<p>Veränderungen hinsichtlich metabolischer Kontrolle und kardiovaskulärer Risiken zu erwarten waren.</p> <p>Deskriptive Analysen der Zahlen und Prozente von Erfolg, Versagen, nicht-Auswertbarkeit wurden nach Region, HbA_{1c} bei Baseline ($\leq 8\%$, $> 8 - 9,0\%$, $> 9,0\%$), BMI bei Baseline (< 25, $25 - < 30$, $30 - < 35$, ≥ 35 kg/m²) und Medikation (z.B. SUs, Metformin, TZDs, Gliniden oder α-Glukosidasehemmer) in der Komparator-Kohorte erstellt.</p>
12	Statistische Methoden	<p>a) Die Wahrscheinlichkeit des Erfolgs wurde mit einem multivariablen logistischen Regressionsmodell berechnet, um ORs mit 95%igen Konfidenzintervallen zu berechnen. OR zeigen Erfolgs-Chancen in der Vildagliptin- oder Vildagliptin-Metformin-Kohorte im Vergleich zu Erfolgs-Chancen in der Komparator-Therapie-Kohorte.</p> <p>Für die Analyse wurde die Propensity Score (PS) Methode verwendet. Eigenschaften der PS Methode: die Patienten mit einem gleichen Wert neigen zu einer gleichen Verteilung der (beobachteten) Kovariaten. Es ist deshalb ausreichend, die Analyse nach der PS anzupassen, eher als eine Stratifizierung oder Anpassung an das ganze Set von Kovariaten (vorausgesetzt, es gibt keine versteckten Tendenzen wie durch nicht gemessene störende Kovariate).</p> <p>b) Alle Analysen der Subgruppen waren rein deskriptiv (d.h. Häufigkeiten und Anteile der Patienten, betrachtet als Erfolge, Ausfälle und nicht-auswertbar).</p> <p>c) Alle fehlenden Werte innerhalb stetiger Variablen wurden mittels multipler Imputationen ersetzt. Statt einen einzelnen Wert für jeden fehlenden einzusetzen, bilden multiple Imputationen eine Menge plausibler Werte, die als Stellvertreter für den tatsächlich einzusetzenden Wert gelten. Bei fehlenden Daten in kategorischen Variablen wurde die Kategorie „missing“ (fehlend) geschaffen.</p> <p>d) In der Beobachtungsstudie mussten die Patienten nicht ausgeschlossen werden, wenn die Therapie während der Studie beendet oder geändert wurde. Die Patienten mussten bei Widerruf der Einverständniserklärung aus der Studie ausgeschlossen werden und der Grund in der elektronischen Datenerfassung durch den Arzt vermerkt werden. Die Patienten, die die Nachsorge abgebrochen hatten, wurden aufgrund der Sorgfaltspflicht durch den Arzt kontaktiert.</p> <p>e) Um die Sensitivität der Schlussfolgerungen in Bezug auf frühe Abbrüche oder fehlende Daten zu analysieren, wurde die Wahrscheinlichkeit des Erfolgs mit Hilfe der LOCF Methode analysiert.</p>
	Ergebnisse	
13*	Teilnehmer	<p>a) 56673 Patienten wurden gescreent und 45868 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon 29759 in die Vildagliptin-Kohorte und 16078 in die Komparator-Therapie-Kohorte. 40203 Patienten beendeten die Studie (25525 in der Vildagliptin und 14661 in der Komparator-Therapie-Kohorte).</p>

		<p>b) Abbruchgrund in den beiden Kohorten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Vildagliptin:</th> <th>Komparator-Therapie:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insgesamt abgebrochen:</td> <td>n=4234</td> <td>n=1417</td> </tr> <tr> <td>1. Unerwstherapie-Kohorte</td> <td>n=60</td> <td>n=10</td> </tr> <tr> <td>2. Abnorme Laborwerte</td> <td>n=37</td> <td>n=6</td> </tr> <tr> <td>3. Abnorme Testergebnisse</td> <td>n=6</td> <td>n=2</td> </tr> <tr> <td>4. Unbefriedigender therapeutischer Effekt</td> <td>n=178</td> <td>n=42</td> </tr> <tr> <td>5. keine Studienmedikation mehr notwendig</td> <td>n=51</td> <td>n=22</td> </tr> <tr> <td>6. Einverständniserklärung zurückgezogen</td> <td>n=95</td> <td>n=34</td> </tr> <tr> <td>7. ohne aktuelle Verlaufskontrolle</td> <td>n=2011</td> <td>n=672</td> </tr> <tr> <td>8. Administrative Probleme</td> <td>n=1579</td> <td>n=530</td> </tr> <tr> <td>9. Todesfälle</td> <td>n=60</td> <td>n=31</td> </tr> <tr> <td>10. Protokollverletzungen</td> <td>n= 152</td> <td>n=67</td> </tr> <tr> <td>11. Fehlend</td> <td>n=5</td> <td>n=1</td> </tr> </tbody> </table> <p>c) Flussdiagramm: siehe unten</p>		Vildagliptin:	Komparator-Therapie:	Insgesamt abgebrochen:	n=4234	n=1417	1. Unerwstherapie-Kohorte	n=60	n=10	2. Abnorme Laborwerte	n=37	n=6	3. Abnorme Testergebnisse	n=6	n=2	4. Unbefriedigender therapeutischer Effekt	n=178	n=42	5. keine Studienmedikation mehr notwendig	n=51	n=22	6. Einverständniserklärung zurückgezogen	n=95	n=34	7. ohne aktuelle Verlaufskontrolle	n=2011	n=672	8. Administrative Probleme	n=1579	n=530	9. Todesfälle	n=60	n=31	10. Protokollverletzungen	n= 152	n=67	11. Fehlend	n=5	n=1
	Vildagliptin:	Komparator-Therapie:																																							
Insgesamt abgebrochen:	n=4234	n=1417																																							
1. Unerwstherapie-Kohorte	n=60	n=10																																							
2. Abnorme Laborwerte	n=37	n=6																																							
3. Abnorme Testergebnisse	n=6	n=2																																							
4. Unbefriedigender therapeutischer Effekt	n=178	n=42																																							
5. keine Studienmedikation mehr notwendig	n=51	n=22																																							
6. Einverständniserklärung zurückgezogen	n=95	n=34																																							
7. ohne aktuelle Verlaufskontrolle	n=2011	n=672																																							
8. Administrative Probleme	n=1579	n=530																																							
9. Todesfälle	n=60	n=31																																							
10. Protokollverletzungen	n= 152	n=67																																							
11. Fehlend	n=5	n=1																																							
14*	Deskriptive Daten	<p>a) Durchschnittsalter der ITT Population betrug 57,8 Jahre und war ähnlich in beiden Kohorten (in der Vildagliptin-Kohorte 57,9 und in der Komparator-Kohorte 57,6 Jahre). Es wurden mehr Frauen als Männer eingeschlossen (54,8 % und 45,2 %) und das Verhältnis war ähnlich in beiden Kohorten. Am meisten wurden kaukasische (47,8 %) und asiatische Patienten (32,2 %) eingeschlossen. Es wurden weniger asiatische Patienten in die Vildagliptin Kohorte (27,5 %) im Vergleich zur Komparator-Kohorte (41,1 %) eingeschlossen.</p> <p>Das durchschnittliche Gewicht betrug 80,2 kg. Der Gewichtschnitt in der Vildagliptin-Kohorte betrug 81,5 kg und in der Komparator-Kohorte 77,7 kg. Die Mehrzahl der Patienten war übergewichtig mit insgesamt einem BMI von 29,0 kg/m² (29,3 kg/m² in der Vildagliptin Kohorte, 28,4 kg/m² in der Komparator-Kohorte). Die durchschnittliche Dauer der</p>																																							

		<p>Diabeteserkrankung betrug etwa 5,5 Jahre. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten zeigte wie erwartet einen HbA_{1c}-Wert $\leq 8,0$ zu Baseline. Die HbA_{1c}-Werte waren zwischen den Kohorten vergleichbar. Die meisten Patienten wiesen zu Baseline eine normale Nierenfunktion auf, als sie auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion hin beurteilt wurden. Insgesamt zeigten die Patienten dieser Studie die typischen Charakteristiken für T2DM. Mehr als 70 % der Patienten hatten kardiovaskuläre Erkrankungen oder kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Vorgeschichte, die Prävalenz war etwas höher in der Vildagliptin-Gruppe. Die Inzidenz von kategorisierten Erkrankungen war am höchsten in Europa und am niedrigsten in Indien: CVD – 84,6 % in Europa vs. 52,1 % in Indien; Lungenerkrankungen – 7 % in Europa vs. 1,3 % in Indien; Lebererkrankungen – 7,8 % in Europa vs. 0,8 % in Indien; Diabetes – 10 % in Europa vs. 3,9 % in Indien und andere/entzündliche Hauterkrankungen – 12,2 % in Europa vs. 2 % in Indien.</p> <p>b) Primärer Endpunkt- Therapieansprechen ohne periphere Ödeme, nachgewiesene Hypoglykämie, Abbruch aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden, Gewichtszunahme ≥ 5 %: die Anzahl der fehlenden Daten betrug in der Vildagliptin-Kohorte 27,3 %, in der Komparator-Kohorte 23,3 %.</p> <p>Sekundärer Endpunkt 1 – Therapieansprechen ohne periphere Ödeme, nachgewiesene Hypoglykämie, Abbruch wegen gastrointestinaler Beschwerden, Gewichtszunahme ≥ 3 %:</p> <p>die Anzahl nicht-auswertbarer Patienten betrug in der Vildagliptin-Kohorte 27 %, in der Komparator-Kohorte 23,2 %.</p> <p>Sekundärer Endpunkt 2 – Therapieansprechen ohne nachgewiesene Hypoglykämie und Gewichtszunahme: die Anzahl nicht-auswertbarer Patienten betrug in der Vildagliptin-Kohorte 27,2 %, in der Komparator-Kohorte 23,3 %.</p> <p>Sekundärer Endpunkt 3 – erreichen des HbA_{1c}-Zielwertes < 7 % nach 12 Monaten ohne Gewichtszunahme und nachgewiesene Hypoglykämie bei Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≥ 7 % zu Baseline: die Anzahl nicht-auswertbarer Patienten betrug in der Vildagliptin-Kohorte 20,5 %, in der Komparator-Kohorte 16,4 %.</p> <p>c) keine Angaben</p>
15*	Ergebnisdaten	<p><i>Primärer Endpunkt:</i> Die Erfolgsrate in der Vildagliptin-Kohorte betrug 55,4 % im Vergleich zu 51,3 % in der Komparator-Kohorte. Erfolgs-Chancen waren größer in der Vildagliptin-Kohorte als in der Komparator -Kohorte (1,24 vs. 1,06).</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt 1:</i> Die Erfolgsrate in der Vildagliptin-Kohorte betrug 53,7 % im Vergleich zu 46,9 % in der Komparator -Kohorte. Erfolgs-</p>

		<p>Chancen waren größer in der Vildagliptin-Kohorte als in der Komparator - Kohorte (1,16 vs. 0,88).</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt 2:</i> Die Erfolgsrate in der Vildagliptin-Kohorte betrug 53,7 % im Vergleich zu 46,9 % in der Komparator -Kohorte. Erfolgs-Chancen waren größer in der Vildagliptin-Kohorte als in der Komparator - Kohorte (1,16 vs. 0,88).</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt 3:</i> Die Erfolgsrate in der Vildagliptin-Kohorte betrug 35,1 % im Vergleich zu 23,2 % in der Komparator -Kohorte. Erfolgs-Chancen waren größer in der Vildagliptin-Kohorte als in der Komparator - Kohorte (0,54 vs. 0,30).</p> <p>Der Patientenanteil, der die jeweilige Therapie auf Grund unerwünschter Ereignisse beendete, betrug in der Vildagliptin-Kohorte 0,57 % und in der Komparator-Therapie-Kohorte 0,52 %. Der Patientenanteil, der die jeweilige Therapie auf Grund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beendete, war ähnlich in beiden Kohorten und betrug 0,1 %.</p>
16	Hauptergebnisse	<p>a)<i>Primärer Endpunkt:</i> unbereinigte OR betrug 1,18 (95 %iges Konfidenzintervall 1,13 - 1,22) zugunsten von Vildagliptin. Nach Bereinigung möglicher Störgrößen (HbA_{1c} zu Baseline, BMI zu Baseline, Ethnie, Region, Alter, Geschlecht, Dauer der Diabetes, Hintergrundmedikation zum Studieneintritt) OR betrug 1,48 (95 %iges Konfidenzintervall 1,42 - 1,55; p<0,001).</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt 1:</i> unbereinigte OR betrug 1,31 (95 %iges Konfidenzintervall 1,26 - 1,37) zugunsten von Vildagliptin. Nach Stratifizierung für PS Quintiles und Bereinigung möglicher Störgrößen (HbA_{1c} zu Baseline, BMI zu Baseline, Ethnie, Region, Alter, Geschlecht, Dauer der Diabetes, Hintergrundmedikation zum Studieneintritt) OR betrug 1,64 (95 %iges Konfidenzintervall 1,57 - 1,72; p<0,001).</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt 2:</i> unbereinigte OR betrug 1,31 (95 %iges Konfidenzintervall 1,26 - 1,36) zugunsten von Vildagliptin. Nach Stratifizierung für PS Quintiles und Bereinigung möglicher Störgrößen (HbA_{1c} zu Baseline, BMI zu Baseline, Ethnie, Region, Alter, Geschlecht, dauer der Diabetes, Hintergrundmedikation zum Studieneintritt) OR betrug 1,64 (95 %iges Konfidenzintervall 1,57 - 1,72; p<0,001).</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt 3:</i> unbereinigte OR betrug 1,79 (95 %iges Konfidenzintervall 1,70 - 1,88) zugunsten von Vildagliptin. Nach Stratifizierung für PS Quintiles und Bereinigung möglicher Störgrößen (HbA_{1c} zu Baseline, BMI zu Baseline, Ethnie, Region, Alter, Geschlecht, Dauer der Diabetes, Hintergrundmedikation zum Studieneintritt) OR betrug 1,96 (95 %iges Konfidenzintervall 1,85 - 2,07; p<0,001).</p> <p>Die gesamte Sterblichkeitsrate (Todesfälle pro 100 Patientenlebensjahre) betrug mit einem 95%igen Konfidenzintervall in der Vildagliptin Kohorte 0,09 (0,059; 0,135) und in der Komparator-Therapie-Kohorte 0,11 (0,062; 0,176). Die bereinigte Hazard Ratio (Vildagliptin/ Komparator) betrug mit einem 95%igen Konfidenzintervall für ein relatives Todesrisiko 0,66 (0,34;</p>

		<p>1,29), p=0,228.</p> <p>Die gesamte Inzidenzrate von schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (Ereignisse pro 100 Patientenlebensjahre) betrug mit einem 95%igen Konfidenzintervall in der Vildagliptin Kohorte 0,53 (0,449; 0,626) und 0,34 (0,257; 453) in der Komparator-Therapie-Kohorte. Die bereinigte Hazard Ratio (Vildagliptin/ Komparator) mit einem 95%igen Konfidenzintervall für relatives Risiko der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse betrug 1,22 (0,87; 1,73), p=0,251.</p> <p>b) Für die Analyse nach BMI-Subgruppen (zu Baseline) wurde folgende Einteilung verwendet: < 25, ≥ 25 - < 30, ≥ 30 - < 35, ≥ 35 kg/m²</p> <p>Folgende Einteilung in Subgruppen nach HbA_{1c} -Werten wurde zu Baseline festgelegt: ≤ 8 %, > 8 – 9 %, > 9 %</p> <p>c) keine Angaben</p>
17	Weitere Auswertungen	<p>Zusätzliche Analyse von Subgruppen nach Region, HbA_{1c} zu Baseline (≤ 8,0 %, > 8,0 – 9,0 %, > 9,0 %), BMI zu Baseline (< 25, ≥ 25 - < 30, ≥ 30 - < 35, ≥ 35 kg/m²) und nach Medikation, ergänzend eingesetzt beim Studienstart in der Komparator-Kohorte, wurde für die Analyse des primären Endpunktes und des sekundären Wirksamkeitsendpunktes (erreichen des HbA_{1c}-Zielwertes < 7 % nach 12 Monaten ohne Gewichtszunahme und nachgewiesene Hypoglykämie) durchgeführt.</p> <p>Demografische Charakteristiken wurden nach den Medikationssubgruppen in der Komparator-Kohorte analysiert.</p>
	Diskussion	
18	Hauptergebnisse	<p>Bei praxisnaher Anwendung hatte Vildagliptin einen insgesamt überlegenen klinischen Nutzen im Vergleich zur Komparator-Therapie, gemessen an dem zusammengesetzten Endpunkt, „Wirksamkeit und Verträglichkeit“.</p> <p>Die Ergebnisse dieser großen Anwendungsbeobachtungsstudie zeigten eine Blutzuckereinstellung analog zu Ergebnissen früherer randomisierter klinischer Studien.</p> <p>Insgesamt gab es eine hohe Dunkelziffer bei den unerwünschten Ereignissen, verglichen mit einer Wirksamkeitsstudie, aber konsistent mit anderen Anwendungsbeobachtungsstudien.</p> <p>Zusammenfassend gab es bei den unerwünschten Ereignissen zwischen Vildagliptin und der Komparator-Therapie keine Unterschiede und die UE waren konsistent mit denen im LAF klinischen Programm gemeldet.</p>
19	Einschränkungen	<p>Die Haupteinschränkung dieser Studie lag in der Dunkelziffer der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse. Die Verwendung</p>

		<p>verschiedener Methoden zur Beurteilung unerwünschter Ereignisse wie spontane und erbetene Meldungen, Überprüfung medizinischer Aufzeichnungen und Patientenbefragungen konnte zu Unterschieden in den beobachteten unerwünschten Ereignissen führen.</p> <p>Eine andere mögliche Einschränkung war die Menge an fehlenden Informationen, die darüber hinaus nicht zwischen den beiden Kohorten ausgeglichen wurde: beim primären und bei den sekundären Wirksamkeitsendpunkten war der Anteil nicht-auswertbarer Patienten aufgrund von fehlenden Informationen in der Vildagliptin-Kohorte höher.</p> <p>Obwohl die meisten Richtlinien vorschreiben, dass HbA_{1c} mindestens zweimal pro Jahr überprüft werden sollte, führten 86 % der Diabetiker-Patienten in der Praxis nur einmal pro Jahr eine HbA_{1c}-Kontrolle durch. Diese klinische Praxis trug wahrscheinlich in dieser Studie sehr zu den fehlenden Informationen hinsichtlich HbA_{1c} und Gewichtsbeurteilung bei.</p>
20	Interpretation	<p>In beiden Kohorten betrug der HbA_{1c}-Wert durchschnittlich 8,2 %. Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes belief sich auf 1,19 (95%iges Konfidenzintervall -1,21 -1,18) in der Vildagliptin Kohorte und auf 0,99 (95%iges Konfidenzintervall -1,01 -0,97) in der Komparator-Kohorte nach 12 Monaten Behandlung bei praxisnaher Anwendung. Dieses Ergebnis war sehr ähnlich zu den Ergebnissen einer publizierten randomisierten Studie, in der Patienten einen Baseline-HbA_{1c}-Wert von 8,4 % aufwiesen und nach einer 6-monatigen Behandlung der Placebo-bereinigte Rückgang 1,1 betrug (Bosi et al 2007).</p>
21	Übertragbarkeit	<p>Die Bedeutung eines Arzneimittels misst sich an seinem Einfluss auf die aktuelle Behandlungsstrategie in einem praxisnahen Anwendungsszenario (Annemann et al 2007). Darüber hinaus besteht die klinische Behandlungsstrategie in einer guten Blutzuckereinstellung mit minimalen unerwünschten Ereignissen. Deswegen war das Ziel dieser Studie die Beurteilung der relativen Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Vildagliptin im Vergleich zu alternativen therapeutischen Optionen bei praxisnaher Anwendung mit Hilfe mehrerer zusammengesetzter Endpunkte.</p>
	Weitere Informationen	
22	Finanzierung	Keine Angaben

*Geben Sie diese Informationen jeweils gesondert für Fälle und Kontrollen in Fallkontrollstudien an, und gegebenenfalls für exponierte und nicht-exponierte Gruppen in Kohorten- und Querschnittsstudien

Anmerkung: Jeder Punkt der Checkliste wird in einem Begleitartikel (Explanation and Elaboration) besprochen, der methodologische Hintergründe diskutiert und publizierte Beispiele transparenter Berichterstattung vorstellt. Die STROBE-Checkliste wird am besten zusammen mit diesem Artikel angewandt (frei zugänglich auf den folgenden Webseiten: PLoS Medicine <http://www.plosmedicine.org>, Annals of Internal Medicine <http://www.annals.org> und Epidemiology <http://www.epidem.com>). Zusätzliche Versionen der Checkliste spezifisch für Kohorten-, Fallkontroll- oder Querschnittsstudien sind auf der STROBE-Webseite (<http://www.strobe-statement.org>) auf Englisch verfügbar.

STROBE-Liste aus:

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE-Initiative. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. Internist (Berl). 2008 Jun;49(6):688-93. [Article in German].

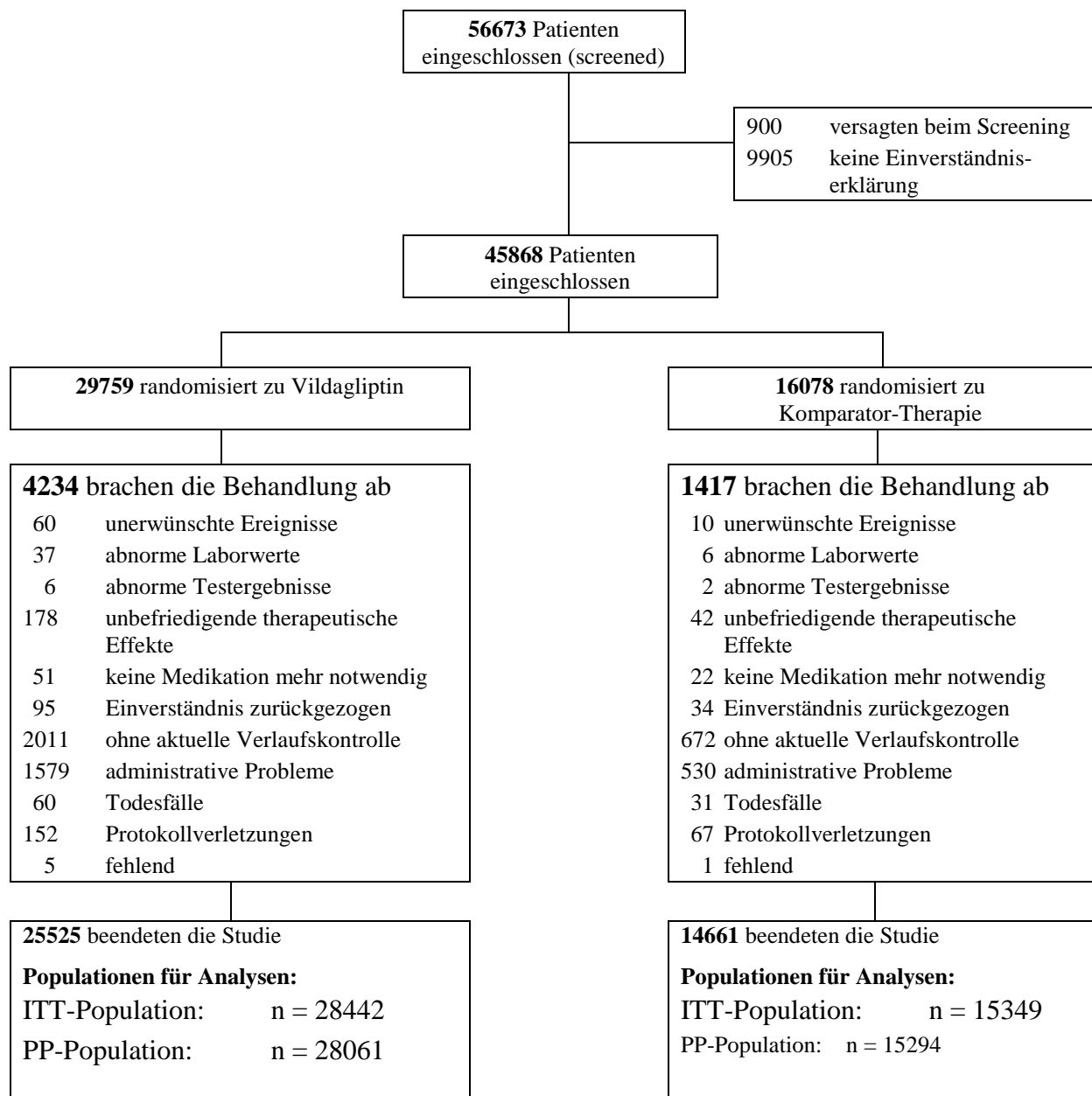


Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für IMS-Datenbankanalyse (ISPOR-Liste)

Titel / Zusammenfassung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der Titel beschreibt und spiegelt das Ziel der Studie wider. 	<p>Ja: "Behandlungspersistenz, Hypoglykämie und klinische Ergebnisse in Patienten mit Typ 2 Diabetes mit DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen: eine Analyse einer Erstbehandlungsdatenbank"</p> <p>In der Zusammenfassung: Präzision in makrovaskuläre Ereignisse der klinischen Ergebnisse</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist eine kurze, präzise Beschreibung und dem Fachzeitschriften-Standard angemessen. 	<p>Ja: Die Zusammenfassung ist eine kurze Übersicht der Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung ist in einem strukturierten Format (passend zur Fachzeitschrift) abgefasst und enthält mindestens: Ziele; Methoden; Ergebnisse; Schlussfolgerungen. 	<p>Ja: Die Zusammenfassung ist wie auf der linken Seite gegliedert und gibt die Ziele, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen an.</p> <p>Die Hauptergebnisse (Behandlungspersistenz, Hypoglykämie und makrovaskuläre Ereignisse) sind angegeben.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusammenfassung spiegelt ohne Abweichungen den genauen Inhalt der Studie wider. 	<p>Es gibt eine Abweichung bei der Odds-Ratio für Hypoglykämien zwischen den in der Zusammenfassung und im Ergebnisteil zitierten Zahlen:</p> <p>Zusammenfassung: Odds-Ratio: 0,21; 95%iges Konfidenzintervall: 0,08-0,57</p> <p>Ergebnisteil: Adjustierte Odds-Ratio: 0,22; 95%iges Konfidenzintervall: 0,13-0,36</p>
Einführung	
<ul style="list-style-type: none"> • Der/die Autor(en) überprüfte(n) vernehmlich die einschlägige Literatur bezüglich des adressierten Themas. Entsprechende klinische Literatur; Entsprechende Literatur zu Compliance und Persistenz; Entsprechenden Literatur zur Gesundheitsökonomie; Weitere _____ (bitte angeben). 	<p>Ja: Einschlägige Artikel, die geeignete klinische Literatur einschließlich retrospektiver und Meta-Analysen sowie Literatur über Therapie-Persistenz und Wirtschaftlichkeit umfassen und zwischen 2009 und 2012 veröffentlicht wurden, sind in der Einleitung genannt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Das Ziel der Studie ist deutlich ausgeführt. 	<p>Ja: „Ziel dieser Studie war es, Therapie-Persistenz, Häufigkeit von dokumentierten Hypoglykämien und das Risiko von makrovaskulären Komplikationen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere Arterienerkrankung) bei Patienten mit Typ2 Diabetes nach Erstbehandlung mit DPP-4 Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffen (Gesamtgruppe, Glibenclamid, Glimperid, Kombinationen mit Metformin) zu vergleichen.“</p>
Ziele und Definitionen	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ziele der Studie sind eindeutig definiert und können leicht als eines der folgenden identifiziert werden: explorativ; deskriptiv; analytisch. 	<p>Ja: Das Studienziel wurde klar genannt und als "analytisch" ausgemacht.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt eine detaillierte Definition der Variablen zu Compliance und Persistenz, basierend auf einer veröffentlichten und akzeptierten Definition. 	<p>Ja: „Persistenz wurde definiert als Einlösen eines Wiederholungsrezepts für DPP-4 Inhibitor oder Sulfonylharnstoffen innerhalb von 90 Tagen nach dem Einlösen des vorherigen Rezepts. Eine Unterbrechung war definiert als Einlösen eines Wiederholungsrezepts nach einer Zeitspanne > 90 Tage nach dem Einlösen des vorherigen Rezepts; dies galt in einer Persistenz-Validierungsstudie von oralen antidiabetischen Therapien als nicht-persistent. Persistenz wurde bis zwei Jahre nach Erstbehandlung ausgewertet.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Compliance oder Persistenz ist das primäre "Ergebnis" von Interesse oder 	<p>Ja: Persistenz wurde zwar nicht explizit als "primär" definiert, aber als Hauptergebnis definiert.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Compliance oder Persistenz wird als erklärende oder Kontroll-Variable eingesetzt, um die Varianz eines weiteren Ergebnisses zu erklären. 	<p>Nicht zutreffend.</p>
<p>Design und Methoden</p>	
<p>Design</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Das Design ist eindeutig angegeben. 	<p>Ja: „Daten von 19.184 DPP-4- und 31.110 Sulfonylharnstoff-Anwendern mit neuen Verschreibungen (Indexdatum) ohne weitere Antidiabetika außer Metformin wurden analysiert. Therapie-Unterbrechungen (Zeitspanne zwischen zwei Verschreibungen > 90 Tage), Hypoglykämien (ICD-10 Kodierung) und makrovaskuläre Ereignisse (ICD-10 Kodierung) (2 Jahre Follow-Up) wurden nach Bereinigung für Alter, Geschlecht, Dauer des Diabetes, Metformin, vorausgegangene Hypoglykämien, Krankenversicherung, Hypertonie, Hyperlipidämie, Antihypertensiva, lipidsenkenden und antithrombotischen Arzneimitteln, mikrovaskuläre Komplikationen und Komorbidität nach Charlson verglichen.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Das Design passt zu den Zielen. 	<p>Ja: Das Design entspricht den Zielen.</p>
<p>Datenquellen</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Alle Datenquellen sind angemessen beschrieben. 	<p>Ja: „Die Datenbank Disease Analyzer Database (IMS HEALTH) sammelt Verschreibungen von Arzneimitteln, Diagnosen und grundlegende medizinische und demographische Daten, die direkt in einem EDV-System in 1.201 Allgemeinpraxen in Deutschland erfasst werden. Diagnosen, Verschreibungen (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System) und die Qualität der berichteten Daten wurden basierend auf zahlreichen Kriterien (z. B. Vollständigkeit der Dokumentation, Verknüpfung von Diagnosen und Verschreibungen) durch IMS überwacht.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitrahmen für die Daten ist eindeutig angegeben. 	<p>Ja: "Alle Diabetes Patienten mit einer ersten Verschreibung (Indexdatum) für DPP-4 Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffen von April 2007 (Zulassungsdatum von DPP-4 in Deutschland) bis Juli 2010 wurden selektiert."</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Methoden zur Zusammenstellung der Population sind gut beschrieben. 	<p>Ja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Identifizierung von Patienten mit Diagnose Typ 2 Diabetes (ICD: E11) (n = 507.125) 2) Selektierung von allen Patienten mit erster Verschreibung für DPP-4 Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffen von April 2007 (Zulassungsdatum von DPP-4 in Deutschland) bis Juli 2010

	3) Weitere Kriterien gemäß Ein- und Ausschlusskriterien
• Die Daten wurden angemessen bereinigt (d.h., fehlerhafte Daten wurden berichtigt oder entfernt)	Nicht zutreffend.
• Es gibt Belege für die Zuverlässigkeit / Richtigkeit der Daten.	Ja: „Diagnosen, Verschreibungen (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System) und die Qualität der berichteten Daten wurden basierend auf zahlreichen Kriterien (z. B. Vollständigkeit der Dokumentation, Verknüpfung von Diagnosen und Verschreibungen) durch IMS überwacht.“
Ein- und Ausschlusskriterien	
• Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind eindeutig ausgeführt.	Ja: 1) Einschlusskriterien: - Durchgängige Behandlung in der gleichen Praxis (≥ 1 Besuch innerhalb von 6 Monaten vor Indexdatum und ≥ 1 Besuch halbjährlich innerhalb von 2 Jahren nach Indexdatum) - Alter bei Indexdatum > 40 Jahre (hauptsächlich Typ 2 Diabetes Patienten) 2) Ausschlusskriterien: - Patienten mit gleichzeitige Verschreibungen von Sulfonylharnstoffen und DPP-4 Inhibitoren während des Untersuchungszeitraums - Patienten mit Insulin-Verschreibungen bei Baseline oder Follow-Up oder mit anderen antidiabetischen Arzneimitteln außer Metformin
• Die Begründung für diese Kriterien wird dargelegt.	Nein.
• Die Methode, mit der die Forscher Studienteilnehmer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüften, ist angegeben und angemessen.	Ja (mit Vorbehalt): Die Datenbank Disease Analyzer Database (IMS HEALTH) sammelt Verschreibungen von Arzneimitteln, Diagnosen und grundlegende medizinische und demographische Daten, die direkt in einem EDV-System in 1.201 Allgemeinpraxen in Deutschland erfasst werden. Diagnosen, Verschreibungen (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System) und die Qualität der berichteten Daten wurden basierend auf zahlreichen Kriterien (z. B. Vollständigkeit der Dokumentation, Verknüpfung von Diagnosen und Verschreibungen) durch IMS überwacht.“
Im Verlauf der Studie wurde kontinuierlich die Eignung bezüglich des Medikations-Nutzens überprüft.	Ja: die kontinuierliche Eignung ist durch das Studiendesign (retrospektive Observierungsstudie) sichergestellt.
• Es lagen genügend Patientendaten vor, um eine gültige Schätzung der Compliance durchführen zu können.	Ja: „Daten von 19.184 DPP-4- und 31.110 Sulfonylharnstoff-Anwendern mit neuen Verschreibungen (Indexdatum) ohne weitere Antidiabetika außer Metformin wurden analysiert. Persistenz wurde 2 Jahre nach Indexdatum analysiert.“
• Für Studien mit Patienten, die neu auf ein Medikations-Schema eingestellt wurden, gab es eine Auswertung von Daten aus einem ausreichend langen Zeitraum vor Einschluss, um sicherzustellen, dass die Patienten tatsächlich medikamentennaiv waren.	Ja: Ein Einschlusskriterium erforderte die durchgängige Behandlung in der gleichen Praxis (≥ 1 Besuch innerhalb von 6 Monaten vor Indexdatum und ≥ 1 Besuch halbjährlich innerhalb von 2 Jahren nach Indexdatum)
• Die Dauer des Studienzeitraums ist den Zielen der Studie angemessen.	Ja. 24 Monate sind aller Voraussicht nach eine angemessene Dauer, um Therapie-Persistenz, Häufigkeit

	von dokumentierten Hypoglykämien und das Risiko von makrovaskulären Komplikationen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere Arterienerkrankung) zu messen.
• Es gibt Belege bezüglich der Einhaltung des Datenschutzes.	Es wurden keine Angaben zur Einhaltung des Datenschutzes gemacht. Laut Internetrecherche enthält die IMS Health Datenbank anonymisierte Patienteninformationen.
• Das Matching, falls für das Studiendesign geeignet, ist gut beschrieben. Matching-Strategien minimieren das Verzerrungspotenzial; zur Kontrolle der Auswahl-Verzerrung wurden Propensity Scores eingesetzt.	Ja: „Für die Analyse der makrovaskulären Ereignisse wurden die Patienten 1:1 nach Alter und Geschlecht je Gruppe zusammengestellt (n= 12.856 Paare). Die Eigenschaften bei Baseline waren für Patienten mit Verschreibung von DPP-4 und Sulfonylharnstoffen mit dem gesamten Patientenkollektiv vergleichbar.“
Bestimmung der Compliance	
• Die Methoden zur Berechnung der Compliance- oder Persistenz-Variablen werden eindeutig beschrieben.	Ja: „Persistenz wurde definiert als Einlösen eines Wiederholungsrezepts für DPP-4 Inhibitor oder Sulfonylharnstoffen innerhalb von 90 Tagen nach dem Einlösen des vorherigen Rezepts. Eine Unterbrechung war definiert als Einlösen eines Wiederholungsrezepts nach einer Zeitspanne > 90 Tage nach dem Einlösen des vorherigen Rezepts; dies galt in einer Persistenz-Validierungsstudie von oralen antidiabetischen Therapien als nicht-persistent. Persistenz wurde bis zwei Jahre nach Erstbehandlung ausgewertet.“
• Die Bestimmung entspricht der zuvor beschriebenen Definition. Deuten die Ziele darauf hin, dass in der Studie die Compliance bestimmt werden soll, aber tatsächlich die Persistenz erfasst wird?	Nicht zutreffend.
• Zur Berechnung der Compliance werden Standardmethoden verwendet. Kontinuierliche Messung der Medikations-Verfügbarkeit / Medikationsverfügbarkeitsverhältnis (MPR). Die Forscher erklärten, wie sie Werte größer 1 behandelten.	Nicht zutreffend.
• Wurden die Werte beibehalten oder in 1 konvertiert? Lücken-Methoden (kontinuierliche Messung der Medikations-Lücken). Die Forscher erklärten, wie sie negative Lücken-Werte behandelten.	Nicht zutreffend.
• Wurden die Werte beibehalten oder in 0 konvertiert (keine Lücke)? Anteil der erfassten Tage.	Nicht zutreffend.
Standardmethoden zur Berechnung der Persistenz	Es wurde keine Methode aufgeführt. Grundlage für die Berechnung der Persistenz war das Nicht-Auftreten einer Unterbrechung (Einlösen eines Wiederholungsrezepts nach einer Zeitspanne > 90 Tage).
• Wenn eine atypische Methode zur Berechnung der Compliance verwendet wurde, ist die Begründung / Formel für die neue Methode angegeben.	
• Die Forscher gaben eine sachgemäße Erklärung dafür, wie mit (Daten von) Patienten, die Medikamente innerhalb oder zwischen den therapeutischen Klassen wechselten, umgegangen wurde.	Keine Angaben.
• Wenn mehrere Medikationen innerhalb einer einzigen Bewertung von Compliance oder Persistenz berücksichtigt wurden, stellten die	Nicht zutreffend.

<p>Forscher eine Begründung und / oder eine Formel für diese Variable bereit. Es wurde der Durchschnitt der MPR / Lücke über verschiedene Medikationen verwendet.</p>	
<p>Analyse zur Kontrolle des Einflusses darauf, wie viele Medikamente in einer Variablen kombiniert wurden. Wurde eine weitere Variable generiert, um anzuzeigen, ob die Patienten ein oder mehrere Medikamente zur Diabetes-Behandlung erhielten? Gibt es ein logisches Argument für die Kombination der MPRs? Es könnte angemessener sein, die MPRs für Medikamente, die den gleichen Zustand behandeln, zu kombinieren (z.B. Kombination des MPR für zwei Diabetes-Medikamente), als Kombinationen der MPRs für Medikamente zur Behandlung verschiedener Indikationen.</p>	<p>Die Co-Medikation mit Metformin war eine Variable bei der Analyse von Persistenz, Häufigkeit von Hypoglykämien und makrovaskulären Ereignissen (siehe Statistik).</p>
<p>Statistische Analysen</p>	
<p>Im Allgemeinen wird die Verwendung kontinuierlicher Daten zur Messung von Compliance und Persistenz unterstützt.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kontinuierliche Daten in kategorische Daten konvertiert wurden, sollten die Gründe für die Auswahl der Schnittpunkte angegeben sein und mit den bestehenden Nachweisen der Compliance für die ausgewählte Population (z. B. Schnitt-Punkt von 95 % am günstigsten für antiretrovirale Medikamente, aber 80 % für Hypertonie) übereinstimmen. 	<p>Nicht zutreffend.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Die Tests sind angesichts der Ziele, Design und Art der Daten geeignet. 	<p>Ja: „Unterschiede von Merkmalen der Patienten mit Sulfonylharnstoffen oder DPP-4 Inhibitoren bei Studieneintritt wurden anhand von t-Tests, Wilcoxon-Tests oder Chi-Quadrat-Tests beurteilt. Unterbrechungen (Zeitspanne zwischen zwei Verschreibungen > 90 Tage) wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven und des Log-Rang-Tests verglichen. Fehlende Persistenz (DPP-4 Inhibitoren gegen Sulfonylharnstoffen) wurde unter Verwendung von Cox-Regressionsmodellen analysiert nach Bereinigung für Alter, Geschlecht, Praxistyp (Diabetologe), Dauer des Diabetes, Co-Medikation mit Metformin, Hypoglykämien, Krankenversicherung (privat), Praxisregion und Komorbidität nach Charlson. Mittels logistischer Regressionsmodelle wurde die Häufigkeit von dokumentierten Hypoglykämien verglichen nach Bereinigung für Alter, Geschlecht, Praxistyp (Diabetologe), Dauer des Diabetes, antidiabetischer Co-Medikation (Metformin), vorausgegangene hypoglykämischer Abschnitte, Krankenversicherung (privat) und Komorbidität nach Charlson. Für makrovaskuläre Ereignisse wurden die Patienten zunächst 1:1 nach Alter und Geschlecht angepasst (n= 12.856 Paare). Die Analysen zum Komplikations-freien Überleben wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven und des Log-Rang-Tests durchgeführt. Hazard-Raten (Cox-Regression) für makrovaskuläre Endpunkte wurden weiter bereinigt nach Praxis (Diabetologe), Praxisregion,</p>

	Krankenversicherung (privat), antidiabetischer Co-Medikation, Hypoglykämien, mikrovaskulären Komplikationen, Hypertonie, Hyperlipidämie, Antihypertensiva, lipidsenkenden und antithrombotischen Arzneimittel und Komorbidität nach Charlson. $P < 0,05$ wurde als statistische signifikant erachtet. Alle Analysen wurden mit SAS 9.2 (SAS Institut, Cary, USA) durchgeführt.“
• Angemessene Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden durchgeführt.	Ja: „Cox Regressionsmodelle wurden für multivariate Hazard Ratios verwendet.“
• Angemessene Anpassungen der Analysen wurden vorgenommen, wenn die Daten nicht normalverteilt waren.	Nicht zutreffend.
• Berechnungen zu Power und / oder Stichprobengröße sind angegeben und angemessen.	Nicht zutreffend, da retrospektiv.
• Es gab den Versuch, Verzerrungen der Auswahl zu kontrollieren. (z. B. Propensity Scoring).	Nein.
• Wenn der Forscher eine Zuordnung zwischen Compliance oder Persistenz und einer weiteren Variablen auswertete, versuchte der Forscher weitere Variablen zu steuern, welche die Zuordnung hätten durcheinanderbringen können.	Fehlende Persistenz (DPP-4 Inhibitoren gegen Sulfonylharnstoffen) wurde unter Verwendung von Cox-Regressionsmodellen analysiert nach Anpassung für Alter, Geschlecht, Praxistyp (Diabetologe), Dauer des Diabetes, Co-Medikation mit Metformin, Hypoglykämien, Krankenversicherung (privat), Praxisregion und Komorbidität nach Charlson.
Präsentation und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	
Ergebnisse	
• Die Verteilung der Compliance- oder Persistenz-Variablen wird vorgestellt.	Ja: siehe Statistik.
• Test-Statistiken und Konfidenzintervalle werden zusätzlich zu P-Werten adäquat wiedergegeben	Ja: sowohl im Text als auch in Tabelle 2.
• Die Anzahl der Studienteilnehmer wird in Tabellen und Diagrammen eindeutig dargestellt.	Ja (mit Vorbehalt): in Tabellen wird die Anzahl der Studienteilnehmer eindeutig dargestellt, nicht jedoch in den Abbildungen 1-3.
• Diagramme wurden mit geeignetem Maßstab erstellt.	Ja: siehe Abbildung 1 (Unterbrechungen mittels Kaplan-Meier-Kurven mit Werten zwischen 51 und 100%; Skala von 0 bis 100%); Abbildung 2 (dokumentierte Hypoglykämien mit Werten zwischen 0 und 1,00%; Skala des Diagramms von 0 bis 1,00%); Abbildung 3 (Komplikations-freies Überleben mittels Kaplan-Meier-Kurven mit Werten zwischen 95,3 und 100%; Skala von 0 bis 100%, unterbrochen unterhalb von 40%).
Diskussion / Schlussfolgerung	
• Auf Einschränkungen wird angemessen hingewiesen und die Auswirkungen der Einschränkungen werden diskutiert.	Ja: <ul style="list-style-type: none"> - In der Datenbank gab es keine fundierten Informationen zum Diabetes Typ und den verschriebenen täglichen Dosierungen. - Bewertungen der makrovaskulären Ereignisse und der Komorbidität beruhte einzig auf den ICD-Kodierungen der Hausärzte. - Die niedrige Prävalenz von mikrovaskulären Komplikationen der vorliegenden Studie im Vergleich zu Populations-basierten Abschätzungen deutete darauf hin, dass eine beträchtliche Anzahl an Patienten mit diesen Komplikationen übersehen

	<p>wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daten zu sozioökonomischem Status und Lebensstil-assoziierte Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität) fehlten. - HbA_{1c}, Nüchtern-Glukosewerte und BMI waren nur für eine Subgruppe bei Baseline verfügbar, aber nicht während der Behandlungsphase.
Der Einfluss der Entscheidung, Werte zurückzuhalten oder zu kürzen, wird diskutiert.	Nicht zutreffend.
Einschränkungen bei Power und Stichprobengröße werden angesprochen.	Nicht zutreffend..
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kontext zum vorhandenen Wissen über die Studienteilnehmer eingestuft. <p>Entsprechende Vergleiche der aktuellen Ergebnisse zu solchen ähnlicher Studien werden durchgeführt.</p>	Ja: Therapie-Persistenz, dokumentierte Hypoglykämien und makrovaskuläre Ereignisse wurden im Kontext eingestuft und Vergleiche durchgeführt.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen beziehen sich auf die Ziele der Studie. 	Ja: „Verschreibungen von DPP-4 Inhibitoren waren unter realen Praxisbedingungen mit einer besseren Therapie-Persistenz, einem fünffach geringeren Risiko von dokumentierten Hypoglykämien und einer reduzierten Inzidenz von makrovaskulären Ereignissen über zwei Jahre nach Indexdatum verbunden im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in Erstbehandlungspatienten. Wegen der kurzen Beobachtungszeit und des Fehlens von validierten medizinischen Ergebnissen sind weitere Studien nötig, um letztere Feststellung zu bestätigen.
<p>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte</p> <ul style="list-style-type: none"> •Potenzielle Interessenkonflikte werden ausgeschlossen. 	Ja: siehe Danksagungen.

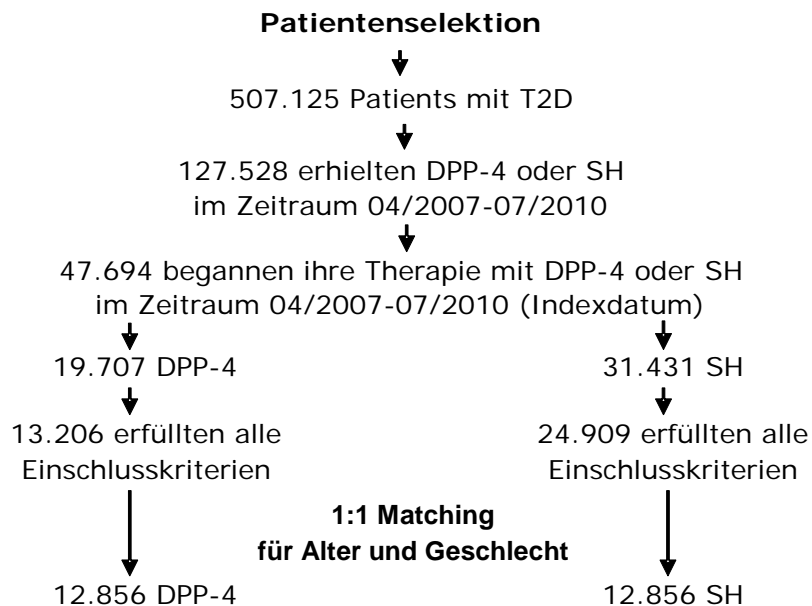


Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237AFR03

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 6-monatigen Behandlung mit Vildagliptin gegenüber der Behandlung mit einem anderen oralen Antidiabetikum bei älteren Patienten mit unzureichender Monotherapie mit Metformin. Der Anteil an Patienten verglichen werden, die während der 6-monatigen Behandlung keine Hypoglykämie hatten. Dabei soll bestätigt werden, dass die Patienten ihr individuelles Therapieziel erreicht haben.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektiv, national, multizentrisch, randomisiert, parallel, 2-armig (24 Pat. mit Vildagliptin, 22 Pat andere orale Antidiabetika), offen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendement N°1 vom 21. Dezember 2010: Erweiterung der Patientenrekrutierung durch Allgemeinärzte (zusätzlich zu den Diabetologen, die zu Beginn der Studie vorgesehen waren). Amendement N°2 vom 15. März 2011: Änderung des Zeitplans der Studie mit Verlängerung der Rekrutierung in Anbetracht der aufgetretenen Schwierigkeiten (s. Punkt 14b) Amendement N°3 vom 19. August 2011: Mit Einverständnis des CPP (Comités de Protection des Personnes) wird die Studie zum 19. September wegen großer Schwierigkeiten bei der Rekrutierung abgebrochen. (s. Punkt 14b)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> - DM Typ II, - in den letzten 3 Monaten Behandlung nur mit Metformin (max. tolerierte Dosis), - Alter ≥ 65 und ≤ 85 Jahre, - BMI 22-45 kg/m², - HbA1c $> 6,5\%$ oder $> 7\%$ gemäß dem individuellen Ziel (Patienten mit einem persönlichem Ziel von HbA1c $\leq 7\%$ können eingeschlossen werden wenn der HbA1c $> 7\%$), und HbA1c $\leq 8,5\%$ bei der ersten Visite. - Patienten mit einem nüchtern-Blutzucker > 15 mmol/l bei Visite 1 - Patienten, die ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben haben., - Patienten mit der Fähigkeit alle Anforderungen der Studie zu respektieren, - Patienten, die einer Sozialversicherung angehören oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von einer solchen profitieren.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorgeschichte einer DM Typ I oder alle Formen einer sekundären DM Typ II und schweren Stoffwechselkomplikationen in den letzten 6 Monaten (Ketoazidose oder Zustand von Hypermolarität), - Akute Infektionen, die die glykämische Kontrolle beeinflussen können, innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Visite - Chronische Kortisontherapie oral oder parenteral (Behandlung an >7 aufeinanderfolgenden Tage innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Visite - Vorgeschichte schwerer Kardiovaskulärer Komplikationen (Torsade de pointe, ventrikuläre Tachykardie oder ventrikuläres Herzflimmern, perkutane Koronarintervention in den letzten 3 Monaten oder Myokardinfarkt, koronarer Bypass, instabile Angina Pectoris oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate); schwere Herzinsuffizienz (Grad III / IV NYHA, - Leberinsuffizienz - Eine der folgenden physiologischen Anomalien nach der Visite 1: ALAT, ASAT > 3 mal höher als die Obergrenze des Normbereichs, Kreatinin clearance < 50 ml/min (berechnet nach der Cockcroft-Formel), - Unter Behandlung nicht korrigierte Schilddrüsendysfunktion (Patienten, die z.B. durch eine Substitutiv-Behandlung z.B. mit Schilddrüsenhormonen stabil eingestellt sind, können eingeschlossen werden), - Potentiell unzuverlässige Patienten, und solche, die der Untersuchende als für die Studie ungeeignet einstuft (insbesondere bei nicht möglicher glykämischer selbst Überwachung); und bei Behandlung mit einem Medikament im Rahmen einer klinischen Studie im Laufe vom 4 Wochen vor Visite 1, - Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Verwendung von Metformin wie Langzeitbehandlung, Übereinstimmung mit der RCP francais.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Koordination: Centre Hospitalier MCO, Boulevard du Docteur LACROIX, 11108 NARBONNE 33 städtische Zentren in Frankreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Metformin</u>: weiter wie vor Beginn der Studie, keine Anpassung während der Studie</p> <p><u>Studienmedikation</u>: <u>Vildagliptin (Galvus®)</u>, bereitgestellt vom Sponsor). Zwei Gaben pro Tag à 50 mg (Tagesgesamtdosis: 100 mg).</p> <p><u>Komparator</u>: alle anderen oralen Antidiabetika, die üblicherweise in Kombinationstherapie mit Metformin verschrieben werden (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone, Acarbose; gemäß der Empfehlung der „Haute Autorité de Santé 2006“). Die Substanzklasse, Dosis und Häufigkeit der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verabreichung wurde dabei dem Untersuchenden Arzt überlassen.
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><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentsatz der Patienten ohne Hypoglykämie (Episoden gemessen durch Selbstbestimmung des kapillaren Blutzuckers ≤ 70 mg/dL oder schwere Hypoglykämien) während der 6 Monate nach der Studie <p><u>Sekundäre Zielkriterien (gemessen über HbA1c):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentsatz der Patienten, die bei der Abschlussvisite den Zielwert erreicht haben (HbA1c $\leq 6.5\%$ oder $\leq 7\%$, je nach Vordefinition). - Analyse des primären Zielkriteriums (Ausbleiben von Hypoglykämien), in der Subgruppe der Patienten, die bei der Abschlussvisite den Zielwert erreicht haben (HbA1c $\leq 6.5\%$ oder $\leq 7\%$) - Analyse des Prozentsatzes von Patienten, die bei der Abschlussvisite den Zielwert erreicht haben (HbA1c $\leq 6.5\%$ oder $\leq 7\%$), in der Subgruppe der Patienten die das primäre Zielkriterium erfüllt haben (Abwesenheit von Hypoglykämien) bzw. in der Subgruppe der Patienten, die das primäre Zielkriterium nicht erfüllt haben (mindestens eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie). - Glykämische Kontrolle: mittlere Reduktion des HbA1c im Vergleich zum Ausgangswert ; Reduktion des mittleren Blutglukosewertes (Selbstkontrolle) um 6 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert - Entwicklung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangsgewicht. <p><u>Kriterien für die Bewertung der Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse (schwerwiegend und nicht schwerwiegend) - Symptomatische Hypoglykämien (bestätigt oder nicht) - Schwere symptomatische Hypoglykämien (die Hilfeleistung Dritter oder eine Einweisung nötig machen, Koma zur Folge haben oder lebensbedrohlich sind) - Physiologische Werte - Vitalzeichen, Gewicht und allgemeine Untersuchung. <p><u>Erhebungsmethode:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Messung von HbA1c mittels HPLC bei Baseline und in Woche 12 und 24 - Hypoglykämien: Selbstmessung des kapillaren Blutzuckers ≤ 70 mg/dl,
-	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	46 Patienten wurden randomisiert und behandelt
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde angenommen, dass unter Behandlung mit Galvus[®] bestätigte / schwere Hypoglykämien mit einer Häufigkeit von 3% auftreten (ähnlich den Werten, die in der Studie von Feranini et. al. in der Subgruppe der betagten Patienten beobachtet wurden). 12% wurden angenommen unter normaler Behandlung (unter der Annahme, dass ca. 2/3 der Patienten dieser Gruppe mit Sulfamiden oder Gliniden behandelt werden).</p> <p>Unter diesen Annahmen und mit einem beidseitigen Alpha-Risiko von 5% waren 348 Patienten (174 pro Behandlungsarm) nötig um bei 6-monatiger Behandlung von Patienten ohne bestätigte / schwere Hypoglykämie einen Unterschied zwischen den Gruppen mit einer Mächtigkeit von 85% festzustellen (nQuery Advisor[®] 6.01).</p> <p>Es wurde ein Anteil von mindestens 10% an nicht bewertbaren Patienten angenommen (Patienten, die weniger als 6 Monate nachverfolgt werden konnten und ohne dokumentierte Hypoglykämie). Es war demnach notwendig 400 Patienten zu randomisieren (200 pro Gruppe) um 348 bewertbare Patienten einschließen zu können. Unter der Annahme von 20% Fehlschlägen sollten insgesamt 500 Patienten ausgewählt werden. Im Falle einer höheren Quote an Fehlselektionen sollte weiter ausgewählt werden bis 400 Patienten randomisiert sind. Zur Auswahl der benötigten 500 Patienten waren ca. 250 Investigatoren vorgesehen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Keine Zwischenanalysen</p> <p>Studienabbruch war jederzeit aus klinischen Gründen nach Ermessen des Arztes möglich. Der Zeitpunkt und der Hauptgrund wurden im CRF notiert. Im Falle eines frühzeitigen Abbruchs wurde eine Abschlussbewertung durchgeführt und im CRF notiert</p> <p>Folgende Gründe rechtfertigen einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unbefriedigender Therapieerfolg, der den Beginn einer Insulinbehandlung erforderlich macht und hervorgeht aus einer Verschlechterung von Hypoglykämien (d. h. Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Muskelschwund), in Abwesenheit von interkurrenten Erkrankungen oder anderen Umständen, die zu einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle führen können. - Auftreten eines unerwünschten Ereignisses oder einer physiologischen Veränderung oder Anomalie (insbesondere im Fall einer anhaltenden Erhöhung der Transaminase > 3-fache Obergrenze des Normbereichs), die klinisch relevant ist oder nach Meinung des Arztes einen Studienabbruch rechtfertigt. - Schwere oder häufige Hypoglykämien (d. h. hypoglykämische Episoden, die die Hilfeleistung Dritter nötig machen oder > 3 hypoglykämische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Episoden pro Woche.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gleichzeitige Behandlung mit ausgeschlossenen Medikamenten (orales oder parenterales Kortison an > 7 folgenden Tagen, Insulin). - Entscheidung von Novartis Pharma die Untersuchung in einer angemessenen Zeitspanne nach Erhalt einer schriftlichen Benachrichtigung zu beenden. - Patienten können jederzeit ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückziehen. <p>Alle Patienten, die die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses oder wegen einer physiologischen Anomalie abgebrochen haben, wurden weiterbeobachtet bis das unerwünschte Ereignis sich aufgelöst oder die physiologische Anomalie sich normalisiert hat. Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben konnten nicht ersetzt werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in zwei Behandlungsgruppen (Vildagliptin : anderes orales Diabetikum = 24:22) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Randomisierungsliste mit Rubbelfeldern für jedes Zentrum. Jeder Patient hat eine Patientennummer auf dem CRF. Diesen Patientennummern wurden in der Randomisierungsliste die Randomisierungsnummer zugeteilt und somit der Behandlungsarm festgelegt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angabe
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Randomisierung erfolgte anhand einer Randomisierungsliste mit Rubbelfeldern für jedes Zentrum.</p> <p>Die Randomisierung wurde von der Firma Creapharm durchgeführt, beauftragt von Novartis. Das Randomisierungsschema wurde von einem Statistiker der Firma Novartis, unabhängig von der Studie, überprüft und von der Firma Creapharm gesperrt.</p> <p>Geheimhaltung: nicht anwendbar - die Studie war offen.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme und Zuteilung der Patienten erfolgte in den Zentren.
11	Verblindung	Nicht anwendbar: offene Studie
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)	Nicht anwendbar: offene Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar: offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Aufgrund der massiven Schwierigkeiten bei der Randomisierung wurde eine rein deskriptive statistische Analyse der Patienten ausgeführt.</p> <p>Die deskriptive Statistik schließt Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median der quantitativen Parameter ein, sowie Häufigkeitstabellen der qualitativen Parameter.</p> <p>Die statistischen Analysen wurden durchgeführt mit Hilfe von logiciel SAS[®] v8.2.</p> <p>Die Analyse des primären Kriteriums konnte nicht durchgeführt werden.</p> <p>Die Bewertung der sekundären Zielparameter der Wirksamkeit sollte über den HbA1c und den Mittelwert der 6 Punkte des ASG (Auto-surveillance Glycémique, Blutzucker Selbstkontrolle) erfolgen. Diese Analysen konnten nicht durchgeführt werden</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht durchgeführt
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Vildagliptin:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert: n= 24 b) behandelt: n= 24 (davon konnten bei 4 Patienten keine Daten zur Evaluation der Wirksamkeit (HbA1c unter Behandlung) aufgenommen werden wohl aber zur Verträglichkeit.) c) n. A. siehe Punkt 12a und 14b <p>anderes orales Diabetikum:</p> <ul style="list-style-type: none"> d) randomisiert: n=22 e) behandelt: n=22 f) n. A. siehe Punkt 12a und 14b
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>46 Patienten wurden randomisiert und behandelt</p> <p>Alle 46 randomisierten Patienten wurden in die Population zur Bewertung der Verträglichkeit eingeschlossen.</p> <p>31 Patienten haben die Studie vorzeitig beendet. Davon 27 wegen „administrativer Probleme“ d.h. Aufgrund der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Entscheidung die Studie vorzeitig zu beenden (13 Patienten behandelt mit Vildagliptin, 14 Patienten im Vergleichsarm). 3 Patienten haben wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen (alle behandelt mit Vildagliptin) und 1 Patient wegen unzureichendem Therapieerfolg (aus dem Vergleichsarm).</p> <p>Die 4 Patienten, die nicht wegen administrativer Probleme die Studie vorzeitig beendet haben, wurden von der ITT Population ausgeschlossen da es keine Daten gab um die Wirksamkeit (HbA1c unter Behandlung) zu bewerten. Alle 4 Patienten wurden mit Vildagliptin behandelt.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 22.10.2010 vorzeitiges Studienende: 19.09.2011 geplantes Studienende: 02.12.2011</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<ul style="list-style-type: none"> - Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Patienten - Geringer Prozentsatz aktiver Zentren <p>Trotz aktiver Suche nach neuen Zentren und Verlängerung der Rekrutierung um 6 Monate</p> <p>Hauptgründe hierfür:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Unruhe in der französischen Diabetes Landschaft seit Januar 2011 (Mediator Affäre, Veröffentlichung einer Liste von 77 Medikamenten unter Beobachtung durch die Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Zurückziehen der Empfehlungen bei Diabetes Typ 2 wegen Interessenskonflikten, Unruhe wegen des Risikos von Harnblasenkrebs assoziiert mit Pioglitazon) - Zurückziehen von Pioglitazon vom Markt während der Studie hat die Auswahl von Medikationen im Vergleichsarm „übliche Behandlung“ reduziert. Weiterhin mussten die Patienten im Vergleichsarm, die Pioglitazon erhielten vorzeitig die Studie beenden.
-		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

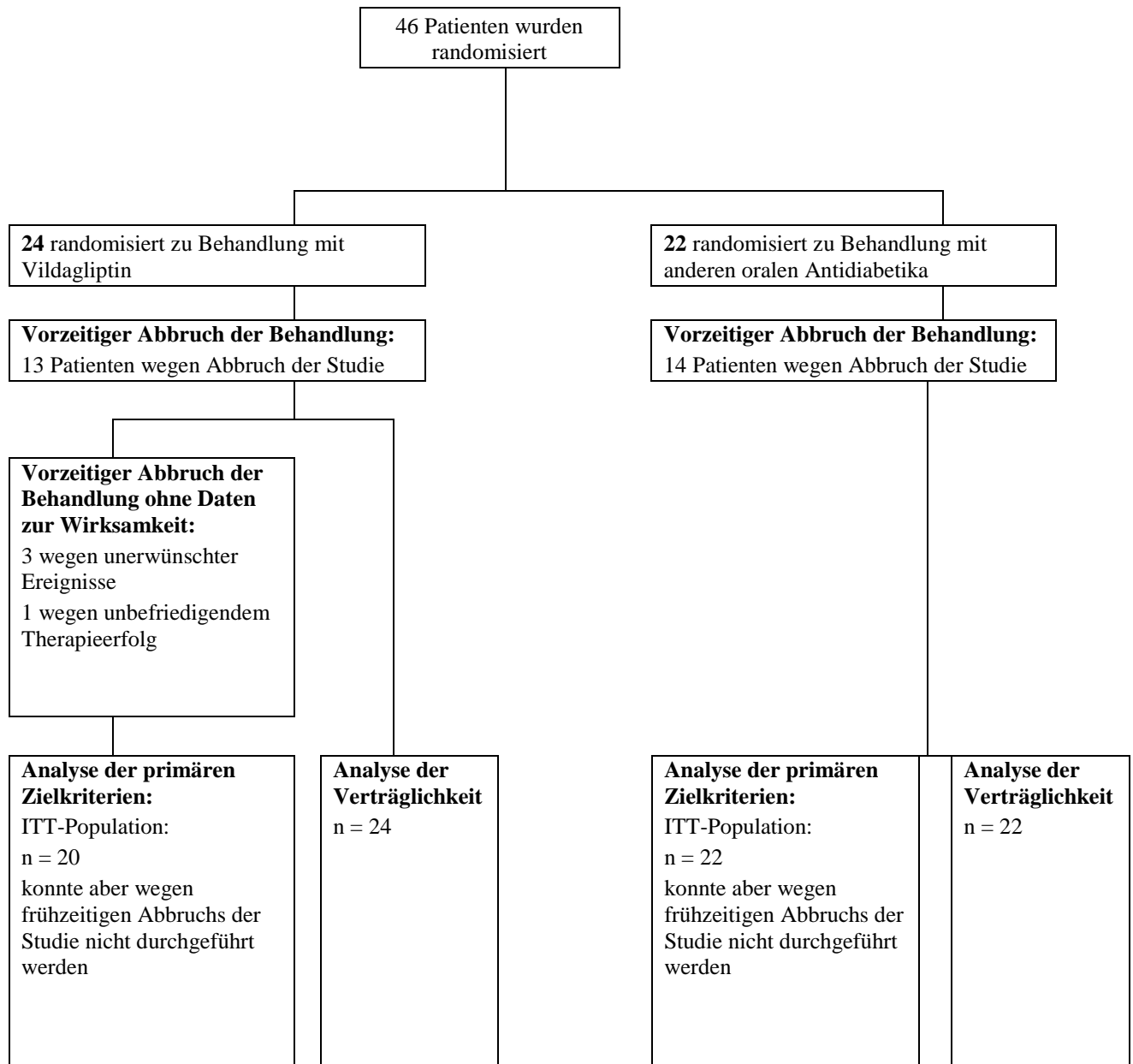


Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAF237ADE06T

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Beurteilung der Wirkung von zusätzlichem Vildagliptin (Arm 2) auf die Betazellfunktion und auf das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu einer Therapie mit Glimperid (Arm 1) plus Metformin bei T2DM-Patienten, die zuvor mit einer Metformin-Monotherapie behandelt wurden.</p> <p>Sekundäre Ziele: Beurteilung der Wirkung beider Behandlungsarme auf die Betazellfunktion, die Kontrolle der Blutglukose und auf hypoglykämische Ereignisse, auf das Körpergewicht, den Blutdruck, die Endothelfunktion und auf kardiovaskuläre Risikomarker, Entzündungskennzeichen und Sicherheitsparameter.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Eine monozentrische, prospektive, vergleichende, offene und randomisierte zweiarmige klinische Studie der Phase IV.</p> <p>Die Zuteilung der Gruppen erfolgte im Verhältnis 1:1.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Zusammensetzung des standardisierten Testmahls wurde geändert. Eine angepasste Testmahlzeit mit neuen Zutaten wurde durch den Sponsor gebilligt, welches unterschiedlich zum verabreichten Mahl in der finalen Protokollversion 1.4 war.</p> <p>Amendment 1</p> <p>Laut finaler Protokollversion 1.4 konnten Patienten mit einem $HbA_{1c} > 6,5 \% \leq 9,5 \%$ oder Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (koronare Herzerkrankung oder Myokardinfarkt), die einen HbA_{1c} von $> 7,0 \% \leq 9,5 \%$ benötigten, eingeschlossen werden. Allerdings wurden manche Patienten eingeschlossen, obwohl sie einen HbA_{1c} von genau 6,5 % bzw. 7,0 % besaßen.</p> <p>Die maximale Metformin-Dosis von 1000 mg zweimal täglich wurde nicht von allen Patienten vertragen. Deshalb entschied der Leiter der klinischen Prüfung, dass Patienten, die die 1000 mg-Dosis nicht vertrugen, nach Ermessen des Prüfers 850 mg zweimal täglich erhielten.</p> <p>Das substantielle Amendment wurde am 2. November 2011 durch die Ethik-Kommission und am 11. November 2011 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus Typ 2 2. $HbA_{1c} > 6,5 \% \leq 9,5 \%$. Beachte: Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kardiovaskulären Vorerkrankungen (koronare Herzerkrankung oder Myokardinfarkt) benötigten einen HbA_{1c} von > 7,0 % ≤ 9,5 %.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Behandlung mit Metformin bei maximaler oder maximal tolerierbarer Dosis, stabil für mindestens 3 Monate mit Indikation für eine Behandlung mit einem zusätzlichen Medikament nach Beurteilung des Prüfers. 4. Alter: 30 – 80 Jahre 5. Einwilligung des Patienten, dass der Hausarzt über die Studienteilnahme informiert wird. <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorbehandlung mit Insulin, PPAR-Gamma-Agonisten oder Behandlungen mit anderen oralen Antidiabetika (mit Ausnahme von Metformin) innerhalb der letzten drei Monate vor Screening 2. Anamnese von Typ-1-Diabetes 3. Nüchtern-Blutzucker > 240mg/dl 4. Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 160 und/oder diastolischer Blutdruck > 90) 5. Anamnese akuter Infektionen 6. Anamnese von Epilepsie 7. Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation oder gegenüber Medikamenten mit ähnlichen chemischen Strukturen 8. Anamnese von schweren oder multiplen Allergien 9. Erblich bedingte Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktose-Defekt oder Glukose-Galaktose-Malabsorption 10. Behandlung mit jedweder Prüfmedikation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt 11. Schwangere oder stillende Frauen 12. Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter, die keine effektive Empfängnisverhütung (d. h. weniger als 1% pro Jahr) anwenden, sofern sie konsistent und korrekt angewendet wird. Dazu zählt implantierbare, injizierbare, kombiniert orale Empfängnisverhütung, hormonelles Intrauterin-Pessar (IUP), totale Abstinenz oder ein vasktomierter Partner 13. Progressive tödliche Erkrankung 14. Drogen- oder Alkoholmissbrauch in den letzten 2 Jahren 15. Nierentransplantation 16. Serum-Kalium > 5,5 mmol/l 17. Akuter Myokardinfarkt, offene Herzoperation oder ein zerebrales Ereignis (Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke TIA) innerhalb der letzten 6 Monate vor Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Freiwillige Operation während der Studienteilnahme</p> <p>19. Mehr als eine unaufgeklärte Episode einer schweren Hypoglykämie (Definition: Hilfe einer anderen Person wurde benötigt, um die Hypoglykämie zu behandeln) innerhalb 6 Monate vor Screening</p> <p>20. Anamnese einer Pankreatitis</p> <p>21. Anamnese von Dehydrierung, eines präkomatösen diabetischen Zustands oder einer diabetischen Ketoazidose</p> <p>22. Akute oder geplante Untersuchung mit jodhaltigem Röntgenkontrastmittel</p> <p>23. Unkontrollierte, instabile Angina pectoris</p> <p>24. Anamnese von Perikarditis, Myokarditis, Endokarditis, hämodynamisch relevanter Aortenstenose, Aorten-Aneurysma oder Herz-Insuffizienz (NYHA Klasse III oder IV)</p> <p>25. Lungenembolie</p> <p>26. Signifikante kardiovaskuläre, respiratorische, gastrointestinale, hepatische (ALAT und /oder ASAT > 3x ULN), renale (GFR < 60 ml), neurologische, psychiatrische und/oder hämatologische Erkrankung nach Einschätzung des Arztes</p> <p>27. Fehlende Therapietreue oder andere, ähnliche Gründe, die nach Einschätzung des Arztes eine zufriedenstellende Teilnahme an der Studie ausschließen würden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Prüfzentrum in Mainz, Deutschland.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme randomisiert:</p> <p>Behandlungsarm 1: Metformin (1000 mg bid) und Glimpepid (individuell angepasste Dosis von 1 bis 4 mg) täglich.</p> <p>Behandlungsarm 2: Metformin (1000 mg bid) und Vildagliptin 50 mg zweimal täglich.</p> <p>In wenigen Fällen und nach Ermessen des Arztes erhielten Patienten ihre maximal tolerierte Dosis Metformin zweimal täglich anstatt von 1000 mg Metformin zweimal täglich.</p> <p>Die Behandlung erfolgte für 6 Monate.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	Die primäre Wirksamkeitsvariable war der postprandiale Anstieg der Proinsulin-Spiegel bei Patienten mit Vildagliptin und Metformin im Vergleich zu Spiegeln von intaktem Proinsulin bei Patienten, die mit Glimpepid und Metformin behandelt wurden (AUC 0-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>300 Min).</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nüchtern Spiegel von intaktem Proinsulin - Maximaler postprandialer Spiegel von intaktem Proinsulin - Kontrolle Blutglukose (HbA1c, Nüchtern-Blutglukose, Anzahl hypoglykämischer Ereignisse) - Analyse folgender Marker für endotheliale Funktion und kardiovaskuläres Risiko: <ul style="list-style-type: none"> o Retinale endotheliale Antwort auf Flickerlicht-Stimulation o Gefäßwand/Lumen-Ratio der retinalen Arterien (WLR) o Mittlerer 24-Stunden systolischer und diastolischer Blutdruck o Mittlerer nächtlicher 12-Stunden systolischer und diastolischer Blutdruck o Verformbarkeit der Erythrozyten o Blutfette o Adiponektin o BNP o PAI-1 o ADMA o cGMP - Analyse von Markern für subklinische Entzündungen: <ul style="list-style-type: none"> o E-Selektin o hs-CRP - Veränderung des Körpergewichts. <p>Sicherheitsvariablen waren hypoglykämische Ereignisse, unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen.</p> <p>Die Studie gliederte sich in 6 Visiten: Screening, Randomisierung, Behandlung nach 6 Wochen, 12 Wochen und 18 Wochen sowie die finale Visite nach 24 Wochen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In einer früheren Querschnittsstudie lag die Differenz der AUC für postprandiale Spiegel von intaktem Proinsulin bei 4575 ± 3231 pmol/l*min zwischen Patienten behandelt mit Sulfonylharnstoffen (SU) und Metformin und Patienten behandelt mit DPP-IV-Inhibitoren und Metformin. Unter der Annahme, dass 66% dieser Differenz in dieser Studie erreicht werden und in Anbetracht eines zwei-seitigen Tests mit einer 80%igen Power mit einem Fehler erster Ordnung von 5%, ergab die Berechnung der erforderlichen Patientenanzahl in jeder Gruppe 19 Patienten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausgehend von einer Abbruchrate von ungefähr 10 % wurde die Studie mit 22 Patienten pro Studienarm geplant, um mindestens 19 komplette Datensets zu erhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Kriterien zum Ausschluss eines Patienten waren: - mehr als ein bestätigtes hypoglykämisches Ereignis (Blutglukose < 50 mg/dl) innerhalb einer Woche oder mehr als zwei bestätigte hypoglykämische Ereignisse innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Wochen. - nicht erfolgreiches Diabetes- Behandlungstraining nach mehr als einem Nüchtern-Blutglukosewert > 240 mg/dl in den Wochen 0-12 nach Randomisierung und/oder mehr als ein Nüchtern-Blutglukosewert > 200 mg/dl in den Wochen 13-24 nach Randomisierung (Wiederauftreten von mehr als einem Nüchtern-Blutglukosewert über 200 mg/dl bzw. 240 mg/dl). - jegliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes (z. B. ALAT und/oder ASAT > 3x ULN), Einnahme von Medikamenten, die nicht vom Arzt genehmigt wurden, neu aufgetretene Erkrankungen, die die Wirksamkeit der Studienbehandlung beeinflussen konnten, technische Gründe (wie Wechsel des Arztes oder des Wohnsitzes), Auftreten nicht tolerierbarer unerwünschter Ereignisse oder Veränderungen der Laborwerte und Schwangerschaft. Weitere Gründe zum Ausschluss von Patienten aus der Studie befinden sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 6.6.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme randomisiert: Gruppe 1: Metformin (1000 mg bid) + Glimperid (individuelle Dosierung). Gruppe 2: Metformin (1000 mg bid) + Vildagliptin (50 mg zweimal täglich).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angabe.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angabe.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den	Keine Angabe.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Die Patienten verabreichten sich die Medikation in Form von Tabletten selbst. c) Prüferärzte, Personen, die die Beurteilungen vornahmten, die Mitarbeiter des Prüferarztes und die Datenanalysten waren nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	SAS: Sicherheitsdaten für alle Patienten, die randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten Full-Analysis-Set (FAS): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und die einen Toleranztest zu den Mahlzeiten bei Baseline und mindestens einmal während der Behandlung absolviert hatten Der primäre Endpunkt wurde für FAS und das Per-Protocol-Set (PPS) ausgewertet. Die primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden anhand deskriptiver Statistik analysiert: arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimalwert, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximalwert, Anzahl der nicht fehlenden Werte für die stetigen Variablen, Anzahl und Prozentangaben pro Kategorie und die Anzahl der nicht fehlenden Werte für die kategorischen Variablen. Stetige Variablen, die an zwei verschiedenen Visiten gemessen wurden, wurden auf signifikante Änderungen von einem Zeitpunkt zum anderen anhand eines gepaarten t-Tests untersucht. Differenzen bei den Durchschnittswerten der Laborwerte zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des ungepaarten Student t-Test getestet. Für den Fall, dass die Abweichungen der Daten nicht gleich waren, wurden die Resultate der Welch-Approximation als ein Resultat des unpaarigen Vergleichs in Betracht gezogen. Es wurde keine Überprüfung auf Normalverteilung vorgenommen. Resultate wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert. Signifikanz wurde bei einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen. Statistische Analysen wurden unter Verwendung des SPSS Softwarepakets Version 19 vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
-	Resultate	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Behandlungsarm 1: Metformin und Glimepirid</p> <p>a) randomisiert: n = 23 b) behandelt: n = 23 c) FAS: n = 22 PPS: n = 18</p> <p>Behandlungsarm 2: Metformin und Vildagliptin</p> <p>a) randomisiert: n = 22 b) behandelt: n = 22 c) FAS: n = 22 PPS: n = 18</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlungsarm 1: Metformin und Glimepirid Insgesamt abgebrochen n = 2 Davon aufgrund von: Rücknahme des Einverständnisses: n = 1 Entscheidung des Arztes wegen schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis: n = 1</p> <p>Behandlungsarm 2: Metformin und Vildagliptin: Insgesamt abgebrochen n = 0</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erster Patient eingeschlossen: 16. November 2011 (FPFV) Letzter Patient Studie beendet: 7. August 2012 (LPLV)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

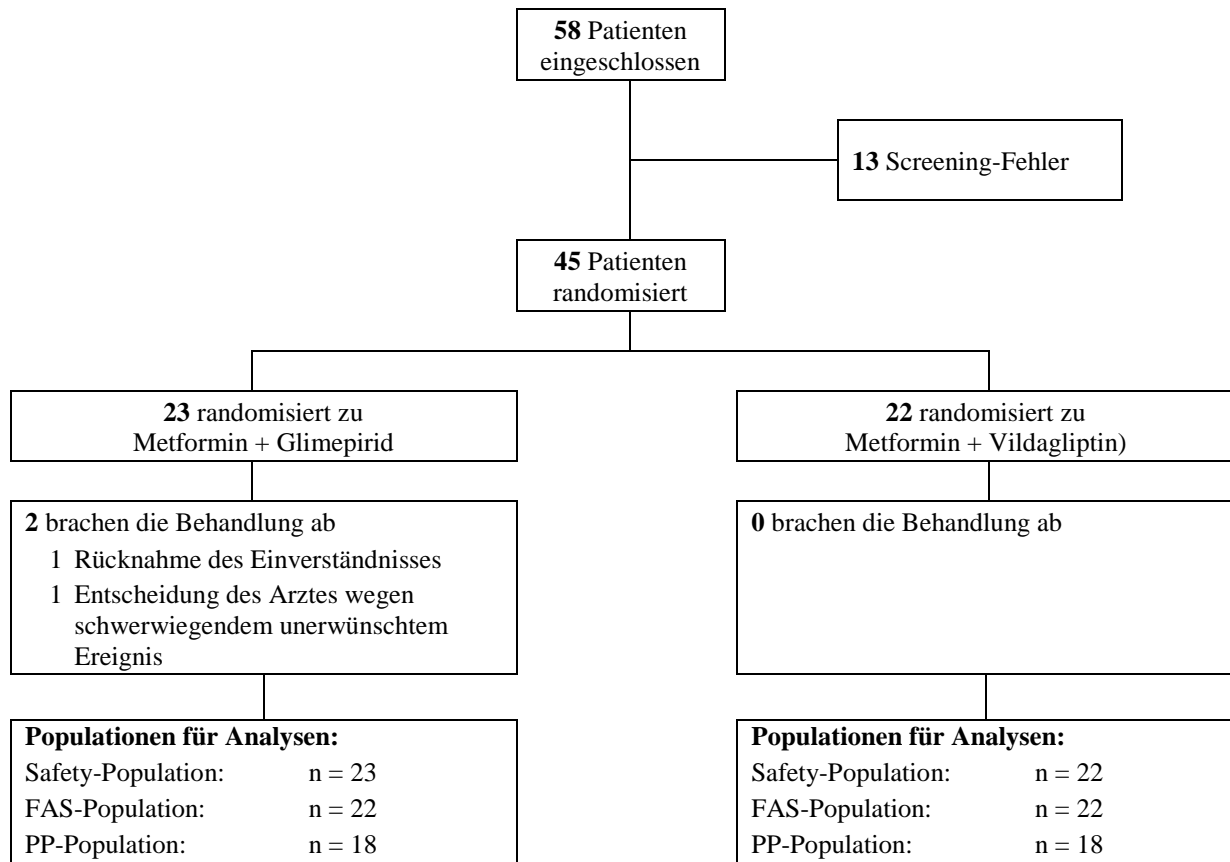


Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jeon und Oh (2011)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Vildagliptin-Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Glimepirid-Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.</p> <p>Primärer Endpunkt: HbA_{1c}-Reduktion ab Baseline in Woche 32.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: - Reduktion von Übernachts-Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) oder von 2-Stunden postprandialer Glukose (2-h PPG) ab Baseline - HbA_{1c}-Ansprechrage und HbA_{1c}-Reduktion, aufgeteilt nach der HbA_{1c}-Kategorie zur Baseline.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte, offene Vergleichsstudie; - Patienten wurden bei Baseline zufällig im Verhältnis 1:1 einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Typ-2-Diabetes; - HbA_{1c} > 7,0 %; - Medikamenten-naive Patienten oder Patienten mit Monotherapie (orale Antidiabetika, z. B. Glimepirid (2 bis 4 mg) oder Metformin (500 bis 1000 mg) innerhalb von 6 Monaten vor der Visite; - Patienten mit vorheriger Medikation mussten eine Auswaschphase von mindestens 2 Wochen absolvieren; - Unterschriebene Einwilligungserklärung vor Studienbeginn. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnese einer diabetischen Ketoazidose, einer klinisch signifikanten Leber- oder Nierenerkrankung, einer Herzinsuffizienz, die eine pharmakologische Behandlung

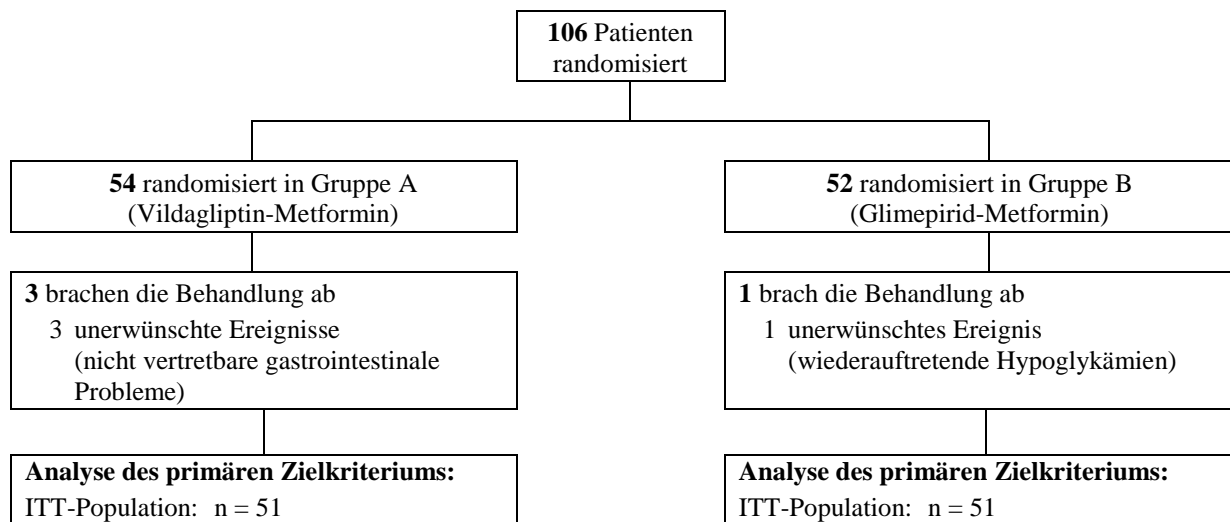
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erforderte, einer perkutanen Intervention an der Koronararterie oder einer instabilen Angina während der letzten 6 Monate;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter > 80 Jahre; - Serum-Kreatinin > 133 µmol/l; - Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase > 3x der Obergrenze für die Normalwerte; - Gesamtbilirubin > 34 µmol/l.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Cheongju, Korea: 1 Zentrum
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Patienten wurden bei Baseline im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <p>Gruppe A: Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) und Metformin (500 mg zweimal täglich) für 32 Wochen;</p> <p>Gruppe B: Glimепirid (2 mg zweimal täglich) und Metformin (500 mg zweimal täglich) für 32 Wochen;</p> <p>Während der Nachbeobachtungsphase wurde die Glimепirid-Metformin-Behandlung im Falle wiederauftretender Hypoglykämien schrittweise verringert.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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>	<p>Messung von Übernachts-Nüchtern-Plasmaglukose (FPG), 2-Stunden postprandiale Glukose (2-h PPG), HbA_{1c}, Nüchtern-Insulin, Nüchtern-C-Peptid, Körpergewicht und Vitalzeichen bei allen geplanten Visiten (Woche 0, 4, 12, 24 und 32).</p> <p>HOMA-β (Homeostasis Model Assessment der β-Zellen) und HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment der Insulin-Resistenz) wurden gemessen, um die β-Zell-Funktion des Pankreas und die Veränderungen der Insulin-Resistenz zu bestimmen.</p> <p>Erfassung von unerwünschten Ereignissen und von Werten zur Verträglichkeit während der gesamten Studie.</p> <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglykämie: Fingerstich-Glukosekonzentration < 3,9 mmol/l ohne Bewusstseinsverlust; - Schwere Hypoglykämie: Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einer transienten Dysfunktion des zentralen Nervensystems, die sich nicht selbst behandeln konnten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Teilnahmeberechtigte Patienten wurden bei Baseline zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten der ambulanten diabetischen Klinik des nationalen Chungbuk Universitätsklinikums wurden randomisiert. Keine weiteren Angaben zur Durchführung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene, unverblindete Studie: a) Die Patienten waren nicht verblindet. b) Die Patienten verabreichten sich die Medikation in Form von Tabletten selbst. c) Die Ärzte, die die Beurteilungen vornahmen, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Vildagliptin wurde zu Glimperid als vergleichbar betrachtet, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 90 %igen Konfidenzintervalls um die Differenz zwischen den Gruppen in HbA _{1c} geringer war

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		als die vordefinierte Spanne $\delta = 0,3\%$. Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen dargestellt. Alle statistischen Tests wurden mit der SPSS Software Package Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die Mittelwerte und Häufigkeiten der Variablen wurden mittels Student t-Tests bzw. χ^2 -Tests ausgewertet. Alle p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Die Patienten wurden bei Baseline in HbA _{1c} -Kategorien eingeteilt (HbA _{1c} $< 8\%$, $8 \leq$ HbA _{1c} $< 9\%$ und HbA _{1c} $\geq 9\%$) und die Wirksamkeit der HbA _{1c} -Reduktion untersucht. Die Differenz zwischen Respondern und Nicht-Respondern wurde erfasst.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe A (Vildagliptin-Metformin): a) randomisiert: n = 54 b) behandelt: n = 54 c) primäre Analyse: n = 51 Gruppe B (Glimepirid-Metformin): a) randomisiert: n = 52 b) behandelt: n = 52 c) primäre Analyse: n = 51
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe A (Vildagliptin-Metformin): Insgesamt abgebrochen n = 3 Davon aufgrund von: unerwünschten Ereignissen (nicht vertretbare gastrointestinale Probleme) n = 3 Gruppe B (Glimepirid-Metformin): Insgesamt abgebrochen n = 1 Davon aufgrund von: unerwünschten Ereignissen (wiederauftretende Hypoglykämien) n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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.

Studie: LAF237A2308

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237A2308

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (79)	LAF237A2308

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Alle Patienten waren verblindet und erhielten entweder zweimal täglich 50 mg Vildagliptin oder einmal täglich bis zu 6 mg Glimepirid in einem Double-Dummy Design.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die eingesetzten Placebos waren in Aussehen, Verpackung, Beschriftung und Darreichungsform nicht von den eingesetzten Wirkstoffpräparaten zu unterscheiden (Double-Dummy Design). Alle neben den Patienten in die Studie involvierten Personen (Personal am Zentrum, mit der Beurteilung betraute Personen und der Datenanalyst) waren zwischen Randomisierung und Studienende verblindet. Ausnahmen bilden die Biostatistics Quality Assurance Group und der unabhängige Datenmanager, welchen der Zugriff auf die Randomisierungsdaten möglich war.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: HbA1c**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

Die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgte mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) in einem Zentrallabor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

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

Patienten, Personal am Zentrum und mit der Beurteilung betraute Personen waren bezüglich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der

Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Die Patienten wurden angewiesen, bei auftretenden Symptomen, die auf eine Hypoglykämie deuten, ihren Blutzuckerwert zu messen und diesen mit ihren Symptomen in ihr Studientagebuch einzutragen. Die Daten der Studientagebücher wurden in spezielle CRFs übertragen. Die Patienten waren bezüglich ihrer Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: DSC-r**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

Der Fragebogen wurde vom (verblindeten) Patienten ohne Beeinflussung anderer Personen ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: DTSQ-c

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

Der Fragebogen wurde vom (verblindeten) Patienten ohne Beeinflussung anderer Personen ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: DTSQ-s**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

Der Fragebogen wurde vom (verblindeten) Patienten ohne Beeinflussung anderer Personen ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: SF-36

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

Der Fragebogen wurde vom (verblindeten) Patienten ohne Beeinflussung anderer Personen ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: WPAI-GH**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

Der Fragebogen wurde vom (verblindeten) Patienten ohne Beeinflussung anderer Personen ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Unerwünschte Ereignisse wurden von dem verblindeten, behandelnden Arzt erfasst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: LAF237A23135

Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237A23135

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (80)(xx)	LAF237A23135

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Alle Patienten waren verblindet und erhielten entweder zweimal täglich 50 mg Vildagliptin oder zweimal täglich Placebo zusätzlich zur bereits bestehenden Therapie (Insulin mit/ohne Metformin).

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die eingesetzten Placebos waren in Aussehen, Verpackung, Beschriftung und Darreichungsform nicht von dem eingesetzten Wirkstoffpräparat Vildagliptin zu unterscheiden. Alle neben den Patienten in die Studie involvierten Personen (Personal am Zentrum, mit der Beurteilung betraute Personen und der Datenanalyst) waren zwischen Randomisierung und Studienende verblindet. Ausnahmen bilden die Biostatistics Quality Assurance Group, der unabhängige Datenmanager und beim Eintreten eines Patientennotfalls der Investigator und Sponsor.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: HbA1c

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

Die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgte mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) in einem Zentrallabor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

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

Patienten, Personal am Zentrum und mit der Beurteilung betraute Personen waren bezüglich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der

Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Die Patienten wurden angewiesen, bei auftretenden Symptomen, die auf eine Hypoglykämie deuten, ihren Blutzuckerwert zu messen und diesen mit ihren Symptomen, anderen relevanten Informationen diesbezüglich und der Zeit des Auftretens in Bezug zur letzten Medikamentengabe und zur letzten Mahlzeit in ihr Studientagebuch einzutragen. Die Daten der Studientagebücher wurden in spezielle CRFs übertragen. Die Patienten waren bezüglich ihrer Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

Unerwünschte Ereignisse wurden von dem verblindeten, behandelnden Arzt erfasst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: LAF237A2403 (EDGE-Studie)

Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für EDGE-Studie

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (121)	LAF237A2403 (EDGE-Studie)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Bei der EDGE-Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie (Kohortenstudie).

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

In dieser Beobachtungsstudie ohne zufällige Zuteilung zur Therapie fand keine Verblindung der Patienten statt.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In dieser Beobachtungsstudie ohne zufällige Zuteilung zur Therapie fand keine Verblindung der Behandler statt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Der Umfang fehlender Werte ist sehr groß und zudem zwischen den beiden Kohorten nicht ausgeglichen (höher in der Vildagliptin-Kohorte).

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: HbA1c**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

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie ohne Verblindung des Behandlers. Die Bestimmung der Laborwerte erfolgte basierend auf der normalen klinischen Praxis, daher ist anzunehmen, dass die Bestimmung des HbA1c-Wertes mittels eines objektiven Verfahrens (z.B. HPLC) erfolgte. Der verzerrende Einfluss des Behandlers kann somit ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis einer definierten Per-Protokoll-Population (siehe Studienbericht, S.65).

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht**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

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie ohne Verblindung des Behandlers. Der verzerrende Einfluss des Behandlers kann allerdings ausgeschlossen werden, da anzunehmen ist, dass die Bestimmung des Gewichts anhand einer objektiven Methode erfolgt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis einer definierten Per-Protokoll-Population (siehe Studienbericht, S.65).

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie ohne Verblindung der Patienten und des Behandlers. Für den Patienten wurde ein hypoglykämisches Ereignis angenommen, wenn dieser Folgendes beobachtete (Symptome, die auf eine Hypoglykämie deuten und entweder die Gabe von oralen Kohlenhydraten erforderlich machten, mit einem Plasma-Glucose-Wert $< 3,1$ mmol/L einhergehen oder dazu führen, dass Hilfe Dritter erforderlich ist) und eine Bestätigung durch den behandelnden Arzt erfolgte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis einer definierten ITT-Population (siehe Studienbericht, S.65), welche allerdings durch das Design der Studie als Beobachtungsstudie nicht das tatsächliche ITT-Prinzip widerspiegelt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kombiniertes Endpunkt (HbA1c, Hypoglykämie, Körpergewicht)

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

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie ohne Verblindung der Patienten und des Behandlers. Die Erhebung der einzelnen Endpunkte erfolgte nur zum Teil objektiv (HbA1c und Körpergewicht).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis einer definierten Per-Protokoll-Population (siehe Studienbericht, S.65), wobei nur Patienten mit HbA1c \geq 7% betrachtet wurden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Rathmann 2012

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Rathmann 2012

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G. Treatment Persistence, Hypoglycemia, and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Patients with DPP-4 Inhibitors and Sulfonylureas: A Primary Care Database Analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012. (5)	Rathmann 2012

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine retrospektive Datenbankanalyse.

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Die in der Datenbank enthaltenen Daten stellen die reale Versorgungssituation dar, es fand also keine Verblindung der Patienten statt.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die in der Datenbank enthaltenen Daten stellen die reale Versorgungssituation dar, es fand also keine Verblindung des Behandeltes statt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Die Bewertung der Studienendpunkte basiert ausschließlich auf den durch den Hausarzt vergebenen ICD-Codes.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: LAF237ADE06T

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237ADE06T

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (81)	LAF237ADE06T

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung der Patienten. Die Patienten erhielten entweder zweimal täglich 1000 mg Metformin + zweimal täglich 50 mg Vildagliptin oder zweimal täglich 1000 mg Metformin + 1 bis 4 mg Glimepirid täglich.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung der Patienten und Behandler.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie wird auf Grund des offenen Designs ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: HbA1c**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

Es handelt sich um eine offene Studie. Da es sich bei der angewandten Bestimmung des HbA1c-Wertes mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) um eine objektive Methode handelt, kann der verzerrende Einfluss des unverblindeten Behandlers ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

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

Es handelt sich um eine offene Studie. Die durch den unverblindeten Behandler möglicherweise auftretende Verzerrung ist als niedrig einzuschätzen, da davon auszugehen ist, dass die Bestimmung des Körpergewichts objektiv erfolgte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde das vom Patienten berichtete Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen dokumentiert. Die Patienten waren bezüglich ihrer Behandlung nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt der Hypoglykämien wird aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung der Patienten und dem alleinigen Berichten aus der Erinnerung (keine Verpflichtung zum Führen eines Tagebuches) ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde das vom Patienten berichtete Auftreten von unerwünschten Ereignissen dokumentiert. Die Patienten waren bezüglich ihrer Behandlung nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: LAF237AFR03

Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237AFR03

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll (99)	LAF237AFR03

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung der Patienten. Die Patienten erhielten entweder zweimal täglich Vildagliptin 50 mg + Metformin oder ein anderes OAD („usual treatment“) + Metformin.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung der Patienten und Behandler.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie wird auf Grund des offenen Designs und des vorzeitigen Abbruchs ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: HbA1c**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

Es handelt sich um eine offene Studie. Da es sich bei der angewandten Bestimmung des HbA1c-Wertes mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) um eine objektive Methode handelt, kann der verzerrende Einfluss des unverblindeten Behandlers ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

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

Es handelt sich um eine offene Studie. Die durch den unverblindeten Behandler möglicherweise auftretende Verzerrung ist als niedrig einzuschätzen, da davon auszugehen ist, dass die Bestimmung des Körpergewichts objektiv erfolgte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Die Patienten waren angehalten, Notizen zu auftretenden hypoglykämischen Ereignissen anzufertigen, die zu jedem Untersuchungszeitpunkt besprochen und dokumentiert wurden. Die Patienten waren bezüglich ihrer Behandlung nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

Die Patienten waren angehalten, Notizen zu auftretenden unerwünschten Ereignissen anzufertigen, die zu jedem Untersuchungszeitpunkt besprochen und dokumentiert wurden. Die Patienten waren bezüglich ihrer Behandlung nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: Jeon 2011

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jeon 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Jeon HJ, Oh TK. Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients. Diabetes & Metabolism Journal. 35(5):529-35, 2011 (82)	Jeon 2011

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen in der Publikation.

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:

Angaben zur Methode zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen in der Publikation.

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Aus den Angaben geht hervor, dass es sich um eine offene Studie ohne Verblindung der Patienten handelt. Die Patienten erhielten entweder zweimal täglich 50 mg Vildagliptin + zweimal täglich 500 mg Metformin oder zweimal täglich 2 mg Glimperid + zweimal täglich 500 mg Metformin.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung der Patienten und Behandler.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie wird auf Grund des offenen Designs ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: HbA1c**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

Es handelt sich um eine offene Studie. Auch wenn explizite Angaben in der Publikation fehlen, ist anzunehmen, dass die Bestimmung des HbA1c-Wertes mittels eines objektiven Verfahrens (z.B. HPLC) erfolgte. Der verzerrende Einfluss des Behandlers kann somit ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

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

Es handelt sich um eine offene Studie. Die durch den möglicherweise unverblindeten Behandler eventuell auftretende Verzerrung ist als niedrig einzuschätzen, da davon auszugehen ist, dass die Bestimmung des Körpergewichts objektiv erfolgte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse wurde durchweg überwacht. Ein hypoglykämisches Ereignis wurde angenommen, wenn die Glukose-Konzentration unter 3,9 mmol/L lag, der Patient das Bewusstsein aber nicht verloren hatte. Schwere Hypoglykämien wurden angenommen bei Patienten mit transienten Fehlfunktionen des ZNS, die auf Hilfe anderer angewiesen waren. Durch die objektive Beurteilung dieses Endpunktes kann von einem geringen verzerrenden Einfluss der nicht vorhandenen Verblindung bei Behandler und Patient ausgegangen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde durchweg überwacht. Die Patienten und Behandler waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: LAF237A23152

Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAF237A23152

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (120)	LAF237A23152

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Alle Patienten waren verblindet und erhielten entweder zweimal täglich 50 mg Vildagliptin oder zweimal täglich Vildagliptin-Placebo zur bestehenden Therapie mit Glimperid + Metformin.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die eingesetzten Placebos waren in Aussehen, Verpackung, Beschriftung, Darreichungsform, Geschmack und Geruch nicht von dem eingesetzten Wirkstoffpräparat Vildagliptin zu unterscheiden. Alle neben den Patienten in die Studie involvierten Personen (Personal am Zentrum, mit der Beurteilung betraute Personen und der Datenanalyst) waren zwischen Randomisierung und Studienende verblindet. Ausnahmen bilden die Biostatistics Quality Assurance Group, der unabhängige Datenmanager und beim Eintreten eines Patientennotfalls der Investigator und Sponsor.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: HbA1c

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

Die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgte mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) in einem Zentrallabor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Körpergewicht

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

Patienten, Personal am Zentrum und mit der Beurteilung betraute Personen waren bezüglich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der

Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hypoglykämie

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

Die Patienten wurden angewiesen, bei auftretenden Symptomen, die auf eine Hypoglykämie deuten, ihren Blutzuckerwert zu messen und diesen mit ihren Symptomen, anderen relevanten Informationen diesbezüglich und der Zeit des Auftretens in Bezug zur letzten Medikamentengabe und zur letzten Mahlzeit in ihr Studientagebuch einzutragen. Die Daten der Studientagebücher wurden in spezielle CRFs übertragen. Die Patienten waren bezüglich ihrer Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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

Unerwünschte Ereignisse wurden von dem verblindeten, behandelnden Arzt erfasst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-H: Ergebnisse zu Analysen zur Studie LAF237A2308, die nicht im Text dargestellt wurden

- Analysen zur Glimepiriddosis / Dosis des Glimepirid entsprechenden Placebos
- Subgruppenanalysen (BMI < 30; 30 ≤ BMI < 35; BMI ≥ 35) nach 104 Wochen: Endpunkte HbA1c, Körpergewicht, Hypoglykämien, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Therapiezufriedenheit, Unerwünschte Ereignisse
- Subgruppenanalysen (alle Subgruppen) nach 104 Wochen: Endpunkte patient-reported outcomes (SF-36 PCS, SF-36 MCS, WPAI-GH, DSC-r, DTSQ)
- Analysen nach 104 Wochen mit Baseline nach 16 Wochen Behandlung (alle Endpunkte inklusive Subgruppenanalysen)
- Subgruppenanalysen (alle Subgruppen) nach 104 Wochen mit Baseline nach 52 Wochen Behandlung
- Analysen nach 104 Woche für die Subgruppe der Patienten mit konstanter Glimepirid-Dosis von 2 mg
- Analyse Time Lag zwischen Hypoglykämie und vorhergehendem Dosistitrationsschritt

Analysen zur Glimpiriddosis / Dosis des Glimpirid entsprechenden Placebos

CLAF237A2308

Table 10-1 (Page 1 of 4)
 Summary of glimepiride and glimepiride matching placebo dosage (mg) by visit during the
 randomized double-blind period
 Intent-to-treat population

Visit	Statistics	Vildagliptin 50mg bid+Metformin* N=1539	Glimepirid Metformin N=1520
Baseline	n	1538	1520
	Mean	2.0	2.0
	SD	0.00	0.00
	Min	2.0	2.0
	Median	2.0	2.0
	Max	2.0	2.0
Week 4	n	1515	1447
	Mean	3.1	2.9
	SD	0.99	1.00
	Min	2.0	2.0
	Median	4.0	2.0
	Max	4.0	4.0
Week 8	n	1496	1418
	Mean	4.2	3.8
	SD	1.71	1.71
	Min	2.0	2.0
	Median	4.0	4.0
	Max	6.0	6.0
Week 12	n	1476	1387
	Mean	4.5	4.1
	SD	1.70	1.74
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	4.0
	Max	6.0	6.0

*: For vildagliptin group, glimepiride matching placebo dose was summarized.
 Data is regardless of rescue medication use.

CLAF237A2308

Table 10-1 (Page 2 of 4)
Summary of glimepiride and glimepiride matching placebo dosage (mg) by visit during the
randomized double-blind period
Intent-to-treat population

Visit	Statistics	Vildagliptin 50mg bid+Metformin* N=1539	Glimepirid Metformin N=1520
Week 16	n	1434	1354
	Mean	4.7	4.2
	SD	1.68	1.77
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	4.0
	Max	6.0	6.0
Week 24	n	1395	1327
	Mean	4.8	4.3
	SD	1.65	1.76
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	4.0
	Max	6.0	6.0
Week 32	n	1370	1293
	Mean	4.9	4.4
	SD	1.62	1.76
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	4.0
	Max	6.0	6.0
Week 40	n	1336	1273
	Mean	4.9	4.4
	SD	1.61	1.76
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	6.0
	Max	6.0	6.0

*: For vildagliptin group, glimepiride matching placebo dose was summarized.
Data is regardless of rescue medication use.

CLAF237A2308

Table 10-1 (Page 3 of 4)
Summary of glimepiride and glimepiride matching placebo dosage (mg) by visit during the
randomized double-blind period
Intent-to-treat population

Visit	Statistics	Vildagliptin 50mg bid+Metformin* N=1539	Glimepirid Metformin N=1520
Week 52	n	1304	1237
	Mean	5.0	4.5
	SD	1.58	1.75
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	6.0
	Max	6.0	6.0
Week 65	n	1263	1196
	Mean	5.0	4.5
	SD	1.56	1.75
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	6.0
	Max	6.0	6.0
Week 78	n	1224	1159
	Mean	5.0	4.5
	SD	1.56	1.75
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	6.0
	Max	6.0	6.0
Week 91	n	1178	1125
	Mean	5.1	4.6
	SD	1.53	1.73
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	6.0
	Max	6.0	6.0

*: For vildagliptin group, glimepiride matching placebo dose was summarized.
Data is regardless of rescue medication use.

CLAF237A2308

Table 10-1 (Page 4 of 4)
 Summary of glimepiride and glimepiride matching placebo dosage (mg) by visit during the
 randomized double-blind period
 Intent-to-treat population

Visit	Statistics	Vildagliptin 50mg bid+Metformin* N=1539	Glimepirid Metformin N=1520
Week 104	n	973	935
	Mean	5.1	4.6
	SD	1.50	1.72
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	6.0
	Max	6.0	6.0
Week 117	n	551	526
	Mean	5.2	4.7
	SD	1.41	1.70
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	6.0
	Max	6.0	6.0
Week 130	n	238	212
	Mean	5.3	4.5
	SD	1.31	1.82
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	6.0
	Max	6.0	6.0
Week 143	n	31	32
	Mean	5.3	4.5
	SD	1.42	1.83
	Min	2.0	2.0
	Median	6.0	6.0
	Max	6.0	6.0

*: For vildagliptin group, glimepiride matching placebo dose was summarized.
 Data is regardless of rescue medication use.

CLAF237A2308

Table 11-1 (Page 1 of 3)
 Number (%) patients at individual glimepiride and glimepiride matching placebo dose level
 by visit during the randomized double-blind period
 Intent-to-treat population

Visit	Dose level	Vildagliptin 50mg bid + Metformin* N=1539 n(%)	Glimepiride + Metformin N=1520 n(%)
Baseline	2mg	1538 (99.9)	1520 (100)
Week 4	2mg	656 (42.6)	767 (50.5)
	4mg	859 (55.8)	680 (44.7)
Week 8	2mg	479 (31.1)	596 (39.2)
	4mg	382 (24.8)	370 (24.3)
	6mg	635 (41.3)	452 (29.7)
Week 12	2mg	389 (25.3)	504 (33.2)
	4mg	302 (19.6)	333 (21.9)
	6mg	785 (51.0)	550 (36.2)
Week 16	2mg	340 (22.1)	465 (30.6)
	4mg	249 (16.2)	285 (18.8)
	6mg	845 (54.9)	604 (39.7)
Week 24	2mg	304 (19.8)	433 (28.5)
	4mg	227 (14.7)	267 (17.6)
	6mg	864 (56.1)	627 (41.3)
Week 32	2mg	280 (18.2)	404 (26.6)
	4mg	216 (14.0)	257 (16.9)
	6mg	874 (56.8)	632 (41.6)

*: For vildagliptin group, glimepiride matching placebo dose was summarized.
 Data is regardless of rescue medication use.

CLAF237A2308

Table 11-1 (Page 2 of 3)
 Number (%) patients at individual glimepiride and glimepiride matching placebo dose level
 by visit during the randomized double-blind period
 Intent-to-treat population

Visit	Dose level	Vildagliptin 50mg bid + Metformin* N=1539 n(%)	Glimepiride + Metformin N=1520 n(%)
Week 40	2mg	266 (17.3)	390 (25.7)
	4mg	189 (12.3)	242 (15.9)
	6mg	881 (57.2)	641 (42.2)
Week 52	2mg	246 (16.0)	362 (23.8)
	4mg	173 (11.2)	232 (15.3)
	6mg	885 (57.5)	643 (42.3)
Week 65	2mg	228 (14.8)	353 (23.2)
	4mg	172 (11.2)	212 (13.9)
	6mg	863 (56.1)	631 (41.5)
Week 78	2mg	217 (14.1)	334 (22.0)
	4mg	163 (10.6)	196 (12.9)
	6mg	844 (54.8)	629 (41.4)
Week 91	2mg	199 (12.9)	308 (20.3)
	4mg	158 (10.3)	193 (12.7)
	6mg	821 (53.3)	624 (41.1)
Week 104	2mg	152 (9.9)	242 (15.9)
	4mg	132 (8.6)	152 (10.0)
	6mg	689 (44.8)	541 (35.6)
Week 117	2mg	71 (4.6)	130 (8.6)

*: For vildagliptin group, glimepiride matching placebo dose was summarized.
 Data is regardless of rescue medication use.

CLAF237A2308

Table 11-1 (Page 3 of 3)
 Number (%) patients at individual glimepiride and glimepiride matching placebo dose level
 by visit during the randomized double-blind period
 Intent-to-treat population

Visit	Dose level	Vildagliptin 50mg bid + Metformin* N=1539 n(%)	Glimepiride + Metformin N=1520 n(%)
Week 117	4mg	67 (4.4)	77 (5.1)
	6mg	413 (26.8)	319 (21.0)
Week 130	2mg	25 (1.6)	69 (4.5)
	4mg	28 (1.8)	26 (1.7)
	6mg	185 (12.0)	117 (7.7)
Week 143	2mg	4 (0.3)	10 (0.7)
	4mg	3 (0.2)	4 (0.3)
	6mg	24 (1.6)	18 (1.2)

*: For vildagliptin group, glimepiride matching placebo dose was summarized.
 Data is regardless of rescue medication use.

Subgruppenanalysen (BMI < 30; 30 ≤ BMI < 35; BMI ≥ 35) nach 104 Wochen: Endpunkte HbA1c, Körpergewicht, Hypoglykämien, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Therapiezufriedenheit, Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt HbA1c**Tabelle LAF237A2308-15:** Subgruppenanalyse für BMI (3) – ANCOVA-Ergebnisse für Änderung des HbA1c nach 104 Wochen (ITT-Population)

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean difference (SE)	95% CI	p-Value
Subgroup: BMI <30						
Vildagliptin 50mg bid + Metformin	612	7.29 (0.03)	-0.11 (0.04)	0.1 (0.05)	(0, 0.2)	0.04
Glimepirid + Metformin	618	7.3 (0.03)	-0.21 (0.04)			
Subgroup: 30 <= BMI < 35						
Vildagliptin 50mg bid + Metformin	483	7.3 (0.03)	0.02 (0.04)	0.15 (0.06)	(0.04, 0.27)	0.01
Glimepirid + Metformin	477	7.3 (0.03)	-0.13 (0.04)			
Subgroup: BMI >= 35						
Vildagliptin 50mg bid + Metformin	418	7.34 (0.03)	0.04 (0.04)	0.02 (0.06)	(-0.1, 0.14)	0.75
Glimepirid + Metformin	375	7.32 (0.03)	0.03 (0.05)			

p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.42

- n is the number of patients with observations at both baseline and endpoint.

- An ANCOVA model is fitted to the change from baseline values, with baseline values as a covariate, with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction.

CI = Confidence Interval, SE = Standard Error

Endpunkt Körpergewicht**Tabelle LAF237A2308-23:** Subgruppenanalyse für BMI (3) – ANCOVA-Ergebnisse für Änderung des Körpergewichtes nach 104 Wochen (ITT-Population)

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean difference (SE)	95% CI	p-Value
Subgroup: BMI < 30						
Vildagliptin 50mg bid + Metformin	617	75.72 (0.47)	0.01 (0.19)	-1.45 (0.23)	(-1.9, -0.99)	<0.001
Glimepirid + Metformin	633	75.94 (0.43)	1.46 (0.19)			
Subgroup: 30 ≤ BMI < 35						
Vildagliptin 50mg bid + Metformin	493	91.26 (0.53)	-0.38 (0.19)	-1.47 (0.26)	(-1.98, -0.96)	<0.001
Glimepirid + Metformin	492	90.71 (0.54)	1.09 (0.19)			
Subgroup: BMI ≥ 35						
Vildagliptin 50mg bid + Metformin	424	107.26 (0.74)	-0.55 (0.23)	-1.47 (0.29)	(-2.03, -0.9)	<0.001
Glimepirid + Metformin	388	107.47 (0.77)	0.92 (0.24)			

p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.98

- n is the number of patients with observations at both baseline and endpoint.

- An ANCOVA model is fitted to the change from baseline values, with baseline values as a covariate, with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction.

CI = Confidence Interval, SE = Standard Error

Endpunkt Hypoglykämien**Tabelle LAF237A2308-48:** Subgruppenanalyse nach BMI (1) (Subgruppe: BMI <30) - Anzahl hypoglykämischer Ereignisse / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 104 Wochen (ITT-Population)

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepirid + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	617 (100.0)	633 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	44 (.)	362 (.)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	21 (3.4)	139 (22.0)	0.15 [0.1; 0.23]	<0.001
Number of patients with 1 hypoglycemic event	15 (2.4)	69 (10.9)	0.22 [0.13; 0.38]	<0.001
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	6 (1.0)	70 (11.1)	0.09 [0.04; 0.21]	<0.001
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	21 (3.4)	134 (21.2)	0.16 [0.1; 0.25]	<0.001
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	4 (0.6)		
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	2 (0.3)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	18 (2.9)	111 (17.5)	0.17 [0.1; 0.28]	<0.001
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	5 (0.8)	44 (7.0)	0.12 [0.05; 0.3]	<0.001
Number of patients with Severe hypoglycemic events	0 (0.0)	6 (0.9)		

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.79

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- RR 95% CI: normal approximation.
- A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.
- Interaction is based on the following subgroup definition: BMI <30, 30 <= BMI < 35, BMI > =35.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in ITT Population. RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction. This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with >=1 hypoglycemic event.

Tabelle LAF237A2308-49: Subgruppenanalyse nach BMI (1) (Subgruppe: BMI<30) - Anzahl Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglykämischen Ereignissen nach 104 Wochen (ITT-Population)

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	617(100.00)	633(100.00)		
Number of Patients with serious hypoglycemia	0(0.00)	6(0.95)	NA	NA
Number of Patients with significant hypoglycemia	20(3.24)	125(19.75)	0.16(0.10, 0.26)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	20(3.24)	130(20.54)	0.16(0.10, 0.25)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
 - Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
 - significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
 - 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in intent-to-treat population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

Tabelle LAF237A2308-50: Subgruppenanalyse nach BMI (1) (Subgruppe: BMI<30) - Anzahl schwerwiegender / signifikanter hypoglykämischer Ereignisse nach 104 Wochen (ITT-Population)

	Vildagliptin 50mg bid + metformin N=617	Glimepiride + metformin N=633	Total N=1250
Total number of events	44	362	406
Number of serious hypoglycemic events	0	7	7
Number of significant hypoglycemic events	41	330	371
Number of serious and significant hypo events	41	337	378

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.

Tabelle LAF237A2308-57: Subgruppenanalyse nach BMI (2) (Subgruppe: BMI \geq 35) - Anzahl an hypoglykämischen Ereignissen / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 104 Wochen (ITT-Population)

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepirid + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	424 (100.0)	388 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	6 (.)	232 (.)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	6 (1.4)	57 (14.7)	0.10 [0.04; 0.23]	<0.001
Number of patients with 1 hypoglycemic event	6 (1.4)	21 (5.4)	0.26 [0.11; 0.64]	<0.001
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	0 (0.0)	36 (9.3)		
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	6 (1.4)	56 (14.4)	0.10 [0.04; 0.23]	<0.001
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	1 (0.3)		
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	6 (1.4)	47 (12.1)	0.12 [0.05; 0.28]	<0.001
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	0 (0.0)	22 (5.7)		
Number of patients with Severe hypoglycemic events	0 (0.0)	2 (0.5)		

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.79

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
 - RR 95% CI: normal approximation.
 - A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.
 - A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.
 - A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.
 - Interaction is based on the following subgroup definition: BMI <30, 30 <= BMI < 35, BMI >=35.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in ITT Population. RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction.
 This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with \geq 1 hypoglycemic event.

Tabelle LAF237A2308-58: Subgruppenanalyse nach BMI (2) (Subgruppe: BMI \geq 35) - Anzahl Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglykämischen Ereignissen nach 104 Wochen (ITT-Population)

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	424 (100.00)	388 (100.00)		
Number of Patients with serious hypoglycemia	0 (0.00)	1 (0.26)	NA	NA
Number of Patients with significant hypoglycemia	4 (0.94)	52 (13.40)	0.07 (0.03, 0.19)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	4 (0.94)	53 (13.66)	0.07 (0.03, 0.19)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in intent-to-treat population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

Tabelle LAF237A2308-59: Subgruppenanalyse nach BMI (2) (Subgruppe: BMI \geq 35) - Anzahl schwerwiegender / signifikanter hypoglykämischer Ereignisse nach 104 Wochen (ITT-Population)

	Vildagliptin 50mg bid + metformin N=424	Glimepiride + metformin N=388	Total N=812
Total number of events	6	232	238
Number of serious hypoglycemic events	0	1	1
Number of significant hypoglycemic events	4	217	221
Number of serious and significant hypo events	4	218	222

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.

Tabelle LAF237A2308-60: Subgruppenanalyse nach BMI (3) (Subgruppe: $30 \leq \text{BMI} < 35$) - Anzahl an hypoglykämischen Ereignissen / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 104 Wochen (ITT-Population)

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepirid + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	493 (100.0)	492 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	9 (.)	219 (.)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	8 (1.6)	78 (15.9)	0.10 [0.05; 0.2]	<0.001
Number of patients with 1 hypoglycemic event	7 (1.4)	37 (7.5)	0.19 [0.09; 0.42]	<0.001
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	1 (0.2)	41 (8.3)	0.02 [0; 0.14]	<0.001
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	7 (1.4)	76 (15.4)	0.09 [0.04; 0.19]	<0.001
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	1 (0.2)	3 (0.6)	0.33 [0.03; 3.16]	0.34
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	3 (0.6)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	6 (1.2)	53 (10.8)	0.11 [0.05; 0.25]	<0.001
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	3 (0.6)	32 (6.5)	0.09 [0.03; 0.29]	<0.001
Number of patients with Severe hypoglycemic events	0 (0.0)	6 (1.2)		

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.79

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- RR 95% CI: normal approximation.
- A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in ITT Population, RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction. This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with >=1 hypoglycemic event.

Tabelle LAF237A2308-61: Subgruppenanalyse nach BMI (3) (Subgruppe: $30 \leq \text{BMI} < 35$) - Anzahl Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglykämischen Ereignissen nach 104 Wochen (ITT-Population)

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	493(100.00)	492(100.00)		
Number of Patients with serious hypoglycemia	1(0.20)	6(1.22)	0.17(0.02, 1.38)	0.0577
Number of Patients with significant hypoglycemia	6(1.22)	72(14.63)	0.08(0.04, 0.19)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	7(1.42)	74(15.04)	0.09(0.04, 0.20)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in intent-to-treat population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

Tabelle LAF237A2308-62: Subgruppenanalyse nach BMI (3) (Subgruppe: $30 \leq \text{BMI} < 35$) - Anzahl schwerwiegender / signifikanter hypoglykämischer Ereignisse nach 104 Wochen (ITT-Population)

	Vildagliptin 50mg bid + metformin N=493	Glimepiride + metformin N=492	Total N=985
Total number of events	9	219	228
Number of serious hypoglycemic events	1	6	7
Number of significant hypoglycemic events	6	202	208
Number of serious and significant hypo events	7	208	215

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.

Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CLAF237A2308

Table 15-8c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 PCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	550	28.35 (0.05)	0.09 (0.04)	0.01 (0.06)	(-0.11 , 0.12)	0.889
Glimepiride + metformin	558	28.26 (0.05)	0.08 (0.04)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	431	28.06 (0.06)	-0.11 (0.05)	-0.10 (0.07)	(-0.23 , 0.04)	0.149
Glimepiride + metformin	409	28.02 (0.06)	-0.01 (0.05)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	364	27.67 (0.07)	-0.12 (0.05)	0.07 (0.08)	(-0.08 , 0.22)	0.349
Glimepiride + metformin	330	27.77 (0.07)	-0.19 (0.06)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.234

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-8c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 MCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	550	17.72 (0.07)	-0.13 (0.06)	-0.02 (0.08)	(-0.18 , 0.15)	0.843
Glimepiride + metformin	558	17.77 (0.06)	-0.11 (0.06)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	431	17.62 (0.08)	-0.13 (0.07)	0.13 (0.10)	(-0.06 , 0.32)	0.194
Glimepiride + metformin	409	17.75 (0.08)	-0.25 (0.07)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	364	17.48 (0.09)	-0.33 (0.08)	-0.20 (0.11)	(-0.41 , 0.01)	0.059
Glimepiride + metformin	330	17.53 (0.09)	-0.12 (0.08)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.076

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-8c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	194	12.02 (1.52)	3.34 (1.60)	1.58 (2.05)	(-2.46 , 5.61)	0.443
Glimepiride + metformin	205	9.96 (1.17)	1.77 (1.61)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	169	12.24 (1.57)	1.06 (1.76)	-2.59 (2.27)	(-7.05 , 1.86)	0.253
Glimepiride + metformin	164	12.39 (1.68)	3.66 (1.79)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	132	11.70 (1.77)	3.76 (2.00)	2.78 (2.53)	(-2.19 , 7.75)	0.273
Glimepiride + metformin	136	12.33 (1.57)	0.98 (1.92)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.231

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-8c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	533	4.73 (0.19)	0.18 (0.16)	0.21 (0.22)	(-0.22 , 0.63)	0.345
Glimepiride + metformin	544	4.77 (0.17)	-0.03 (0.16)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	422	5.56 (0.22)	0.04 (0.18)	-0.18 (0.25)	(-0.67 , 0.30)	0.458
Glimepiride + metformin	414	5.52 (0.22)	0.22 (0.18)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	363	6.45 (0.26)	0.20 (0.19)	-0.18 (0.27)	(-0.72 , 0.35)	0.501
Glimepiride + metformin	325	6.14 (0.26)	0.39 (0.20)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.393

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

Endpunkt Therapiezufriedenheit

CLAF237A2308

Table 21-8c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	532	28.50 (0.30)	1.86 (0.28)	0.29 (0.39)	(-0.47 , 1.05)	0.456
Glimepiride + metformin	536	28.36 (0.30)	1.57 (0.28)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	424	28.39 (0.31)	1.27 (0.31)	0.15 (0.44)	(-0.71 , 1.02)	0.732
Glimepiride + metformin	409	28.43 (0.32)	1.12 (0.32)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	361	27.98 (0.37)	1.42 (0.34)	0.42 (0.48)	(-0.53 , 1.37)	0.382
Glimepiride + metformin	329	28.38 (0.37)	1.00 (0.36)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.917

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse**Tabelle LAF237A2308-89:** Subgruppenanalyse nach BMI (3) - Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach 104 Wochen (Sicherheitspopulation)

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimperid + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
Subgroup: 30 <= BMI < 35				
N	496 (100.0)	498 (100.0)		
Number of Patients with adverse events (AE)	423 (85.3)	424 (85.1)	1.00 [0.95; 1.05]	1.00
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	79 (15.9)	90 (18.1)	0.88 [0.67; 1.16]	0.36
Number of Patients who discontinued due to AE	38 (7.7)	57 (11.4)	0.67 [0.45; 0.99]	0.04
Number of deaths	2 (0.4)	3 (0.6)	0.67 [0.11; 3.99]	0.66
Subgroup: BMI < 30				
N	623 (100.0)	646 (100.0)		
Number of Patients with adverse events (AE)	519 (83.3)	565 (87.5)	0.95 [0.91; 0.99]	0.03
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	90 (14.4)	93 (14.4)	1.00 [0.76; 1.31]	1.00
Number of Patients who discontinued due to AE	54 (8.7)	76 (11.8)	0.74 [0.53; 1.03]	0.07
Number of deaths	2 (0.3)	3 (0.5)	0.69 [0.12; 4.12]	0.68
Subgroup: BMI >= 35				
N	429 (100.0)	395 (100.0)		
Number of Patients with adverse events (AE)	345 (80.4)	340 (86.1)	0.93 [0.87; 0.99]	0.02
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	66 (15.4)	68 (17.2)	0.89 [0.65; 1.21]	0.46
Number of Patients who discontinued due to AE	37 (8.6)	31 (7.8)	1.10 [0.7; 1.74]	0.68
Number of deaths	3 (0.7)	0 (0.0)		

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.1

- RR 95% CI: normal approximation.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction. This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with >=1 adverse event.

Subgruppenanalysen (alle Subgruppen) nach 104 Wochen: Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit (SF-36 PCS, SF-36 MCS, WPAI-GH, DSC-r, DTSQ)

SF-36 PCS

CLAF237A2308

Table 15-2c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 PCS from baseline to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1010	28.11 (0.04)	0.02 (0.03)	-0.03 (0.04)	(-0.12 , 0.05)	0.465
Glimepiride + metformin	976	28.12 (0.04)	0.05 (0.03)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	337	27.95 (0.06)	-0.18 (0.05)	0.03 (0.08)	(-0.12 , 0.18)	0.671
Glimepiride + metformin	325	27.89 (0.07)	-0.21 (0.06)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.464

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-3c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 PCS from baseline to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	726	28.29 (0.04)	0.03 (0.04)	-0.01 (0.05)	(-0.11 , 0.09)	0.873
Glimepiride + metformin	720	28.25 (0.04)	0.04 (0.04)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	621	27.82 (0.05)	-0.09 (0.04)	-0.02 (0.06)	(-0.13 , 0.09)	0.712
Glimepiride + metformin	581	27.83 (0.05)	-0.07 (0.04)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.869

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-4c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 PCS from baseline to Week 104 endpoint by race subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	37	28.29 (0.16)	0.22 (0.21)	-0.02 (0.24)	(-0.48 , 0.44)	0.931
Glimepiride + metformin	35	27.93 (0.15)	0.24 (0.23)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1166	28.04 (0.04)	-0.05 (0.03)	-0.01 (0.04)	(-0.09 , 0.07)	0.866
Glimepiride + metformin	1110	28.06 (0.04)	-0.04 (0.03)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	144	28.29 (0.09)	-0.01 (0.11)	-0.09 (0.11)	(-0.31 , 0.14)	0.455
Glimepiride + metformin	156	28.13 (0.09)	0.07 (0.10)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.812

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-5c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 PCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category <= 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1173	28.06 (0.04)	-0.04 (0.03)	-0.02 (0.04)	(-0.10 , 0.06)	0.587
Glimepiride + metformin	1113	28.08 (0.04)	-0.02 (0.03)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	174	28.14 (0.09)	0.05 (0.08)	0.03 (0.10)	(-0.17 , 0.24)	0.757
Glimepiride + metformin	188	27.94 (0.08)	0.02 (0.07)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.626

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-6c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 PCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	550	28.35 (0.05)	0.09 (0.04)	0.01 (0.06)	(-0.11 , 0.12)	0.892
Glimepiride + metformin	558	28.26 (0.05)	0.08 (0.04)			
Subgroup: baseline BMI category ≥ 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	795	27.88 (0.04)	-0.11 (0.04)	-0.02 (0.05)	(-0.12 , 0.08)	0.650
Glimepiride + metformin	739	27.91 (0.05)	-0.09 (0.04)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.691

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-7c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 PCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	981	28.22 (0.04)	0.00 (0.03)	-0.04 (0.04)	(-0.13 , 0.05)	0.370
Glimepiride + metformin	967	28.16 (0.04)	0.04 (0.03)			
Subgroup: baseline BMI category ≥35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	364	27.67 (0.07)	-0.11 (0.05)	0.07 (0.08)	(-0.08 , 0.22)	0.349
Glimepiride + metformin	330	27.77 (0.07)	-0.19 (0.06)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.207

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-8c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 PCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	550	28.35 (0.05)	0.09 (0.04)	0.01 (0.06)	(-0.11 , 0.12)	0.889
Glimepiride + metformin	558	28.26 (0.05)	0.08 (0.04)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	431	28.06 (0.06)	-0.11 (0.05)	-0.10 (0.07)	(-0.23 , 0.04)	0.149
Glimepiride + metformin	409	28.02 (0.06)	-0.01 (0.05)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	364	27.67 (0.07)	-0.12 (0.05)	0.07 (0.08)	(-0.08 , 0.22)	0.349
Glimepiride + metformin	330	27.77 (0.07)	-0.19 (0.06)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.234

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

SF-36 MCS

CLAF237A2308

Table 17-2c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 MCS from baseline to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1010	17.51 (0.05)	-0.18 (0.05)	-0.01 (0.06)	(-0.13 , 0.12)	0.903
Glimepiride + metformin	976	17.65 (0.05)	-0.18 (0.05)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	337	17.98 (0.08)	-0.16 (0.08)	-0.06 (0.11)	(-0.27 , 0.16)	0.592
Glimepiride + metformin	325	17.85 (0.08)	-0.10 (0.08)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.686

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-3c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 MCS from baseline to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	726	17.87 (0.06)	-0.04 (0.05)	0.05 (0.07)	(-0.10 , 0.19)	0.526
Glimepiride + metformin	720	17.91 (0.05)	-0.08 (0.05)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	621	17.34 (0.07)	-0.34 (0.06)	-0.09 (0.08)	(-0.25 , 0.06)	0.243
Glimepiride + metformin	581	17.44 (0.07)	-0.24 (0.06)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.198

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-4c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 MCS from baseline to Week 104 endpoint by race subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	37	17.75 (0.22)	-0.32 (0.30)	0.12 (0.33)	(-0.54 , 0.77)	0.724
Glimepiride + metformin	35	17.79 (0.27)	-0.43 (0.33)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1166	17.65 (0.05)	-0.22 (0.05)	-0.03 (0.06)	(-0.15 , 0.08)	0.586
Glimepiride + metformin	1110	17.73 (0.05)	-0.19 (0.05)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	144	17.43 (0.15)	0.17 (0.15)	0.06 (0.16)	(-0.26 , 0.38)	0.715
Glimepiride + metformin	156	17.51 (0.13)	0.11 (0.15)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.799

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-5c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 MCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category <= 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1173	17.66 (0.05)	-0.16 (0.04)	0.00 (0.06)	(-0.12 , 0.11)	0.943
Glimepiride + metformin	1113	17.73 (0.05)	-0.15 (0.04)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	174	17.38 (0.14)	-0.32 (0.11)	-0.13 (0.15)	(-0.43 , 0.16)	0.366
Glimepiride + metformin	188	17.55 (0.12)	-0.19 (0.10)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.416

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-6c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 MCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	550	17.72 (0.07)	-0.13 (0.06)	-0.02 (0.08)	(-0.18 , 0.15)	0.847
Glimepiride + metformin	558	17.77 (0.06)	-0.11 (0.06)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	795	17.55 (0.06)	-0.22 (0.05)	-0.02 (0.07)	(-0.16 , 0.12)	0.752
Glimepiride + metformin	739	17.65 (0.06)	-0.20 (0.05)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.954

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-7c (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in SF-36 MCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	981	17.68 (0.05)	-0.13 (0.05)	0.04 (0.06)	(-0.08 , 0.17)	0.492
Glimepiride + metformin	967	17.76 (0.05)	-0.17 (0.05)			
Subgroup: baseline BMI category ≥35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	364	17.48 (0.09)	-0.33 (0.08)	-0.20 (0.11)	(-0.41 , 0.01)	0.059
Glimepiride + metformin	330	17.53 (0.09)	-0.12 (0.08)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.049

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-8c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 MCS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	550	17.72 (0.07)	-0.13 (0.06)	-0.02 (0.08)	(-0.18 , 0.15)	0.843
Glimepiride + metformin	558	17.77 (0.06)	-0.11 (0.06)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	431	17.62 (0.08)	-0.13 (0.07)	0.13 (0.10)	(-0.06 , 0.32)	0.194
Glimepiride + metformin	409	17.75 (0.08)	-0.25 (0.07)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	364	17.48 (0.09)	-0.33 (0.08)	-0.20 (0.11)	(-0.41 , 0.01)	0.059
Glimepiride + metformin	330	17.53 (0.09)	-0.12 (0.08)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.076

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

WPAI-GH

CLAF237A2308

Table 19-2c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from baseline to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	472	12.21 (0.96)	2.53 (1.18)	-0.30 (1.33)	(-2.92 , 2.31)	0.820
Glimepiride + metformin	474	11.12 (0.85)	2.83 (1.19)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	23	7.96 (3.48)	5.16 (4.40)	13.14 (5.63)	(2.09 , 24.20)	0.020
Glimepiride + metformin	32	14.97 (4.05)	-7.99 (3.72)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.020

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-3c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from baseline to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	327	9.75 (0.97)	1.89 (1.33)	0.25 (1.59)	(-2.88 , 3.38)	0.875
Glimepiride + metformin	337	10.14 (0.95)	1.64 (1.34)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	168	16.40 (1.94)	4.39 (1.79)	1.00 (2.24)	(-3.40 , 5.40)	0.655
Glimepiride + metformin	169	13.80 (1.62)	3.38 (1.78)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.784

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-4c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from baseline to Week 104 endpoint by race subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	14	11.69 (6.15)	-3.84 (6.16)	-16.31 (7.70)	(-31.42 , -1.19)	0.035
Glimepiride + metformin	15	13.33 (4.75)	12.47 (6.68)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	435	11.99 (0.97)	2.51 (1.29)	0.80 (1.39)	(-1.93 , 3.52)	0.567
Glimepiride + metformin	444	11.44 (0.90)	1.72 (1.29)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	46	12.26 (3.39)	4.68 (3.52)	2.71 (4.26)	(-5.64 , 11.06)	0.525
Glimepiride + metformin	47	10.05 (2.65)	1.97 (3.47)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.080

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-5c (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from baseline to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category <= 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	422	11.08 (0.94)	2.05 (1.25)	-0.03 (1.40)	(-2.78 , 2.73)	0.983
Glimepiride + metformin	438	11.49 (0.91)	2.08 (1.23)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	73	17.36 (3.12)	5.75 (2.49)	3.59 (3.50)	(-3.27 , 10.46)	0.305
Glimepiride + metformin	68	10.57 (2.18)	2.15 (2.61)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.337

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-6c (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	194	12.02 (1.52)	3.31 (1.60)	1.58 (2.06)	(-2.46 , 5.61)	0.444
Glimepiride + metformin	205	9.96 (1.17)	1.74 (1.61)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	301	12.00 (1.17)	2.20 (1.43)	-0.20 (1.69)	(-3.51 , 3.11)	0.905
Glimepiride + metformin	300	12.36 (1.16)	2.41 (1.41)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.503

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-7c (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	363	12.12 (1.09)	2.31 (1.27)	-0.31 (1.52)	(-3.30 , 2.69)	0.841
Glimepiride + metformin	369	11.04 (0.99)	2.62 (1.31)			
Subgroup: baseline BMI category ≥35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	132	11.70 (1.77)	3.78 (2.00)	2.76 (2.53)	(-2.21 , 7.73)	0.275
Glimepiride + metformin	136	12.33 (1.57)	1.02 (1.92)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.300

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-8c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	194	12.02 (1.52)	3.34 (1.60)	1.58 (2.05)	(-2.46 , 5.61)	0.443
Glimepiride + metformin	205	9.96 (1.17)	1.77 (1.61)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	169	12.24 (1.57)	1.06 (1.76)	-2.59 (2.27)	(-7.05 , 1.86)	0.253
Glimepiride + metformin	164	12.39 (1.68)	3.66 (1.79)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	132	11.70 (1.77)	3.76 (2.00)	2.78 (2.53)	(-2.19 , 7.75)	0.273
Glimepiride + metformin	136	12.33 (1.57)	0.98 (1.92)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.231

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

DTSQ

CLAF237A2308

Table 21-2c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from baseline to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	977	28.13 (0.22)	1.56 (0.21)	0.02 (0.29)	(-0.55 , 0.59)	0.942
Glimepiride + metformin	943	28.35 (0.22)	1.54 (0.21)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	344	28.88 (0.35)	1.48 (0.35)	0.95 (0.49)	(0.00 , 1.91)	0.050
Glimepiride + metformin	337	28.44 (0.38)	0.52 (0.35)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.100

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-3c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from baseline to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	718	28.37 (0.24)	1.61 (0.25)	-0.38 (0.33)	(-1.03 , 0.28)	0.260
Glimepiride + metformin	718	28.86 (0.25)	1.99 (0.25)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	603	28.28 (0.29)	1.49 (0.26)	1.10 (0.37)	(0.37 , 1.83)	0.003
Glimepiride + metformin	562	27.75 (0.29)	0.39 (0.27)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.003

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-4c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from baseline to Week 104 endpoint by race subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	17	28.18 (1.13)	-1.40 (1.56)	-1.02 (2.30)	(-5.53 , 3.49)	0.658
Glimepiride + metformin	14	28.43 (1.25)	-0.38 (1.72)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1186	28.14 (0.19)	1.45 (0.20)	0.26 (0.26)	(-0.25 , 0.78)	0.316
Glimepiride + metformin	1140	28.26 (0.20)	1.18 (0.21)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	118	30.21 (0.66)	2.67 (0.72)	0.56 (0.82)	(-1.04 , 2.16)	0.493
Glimepiride + metformin	126	29.37 (0.56)	2.11 (0.69)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.803

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-5c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from baseline to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category <= 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1141	28.45 (0.20)	1.65 (0.20)	0.24 (0.27)	(-0.28 , 0.77)	0.366
Glimepiride + metformin	1096	28.57 (0.20)	1.40 (0.20)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	180	27.56 (0.55)	0.92 (0.48)	0.37 (0.67)	(-0.94 , 1.68)	0.582
Glimepiride + metformin	184	27.19 (0.53)	0.55 (0.47)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.862

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-6c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	532	28.50 (0.30)	1.86 (0.28)	0.29 (0.39)	(-0.47 , 1.05)	0.455
Glimepiride + metformin	536	28.36 (0.30)	1.57 (0.28)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	785	28.20 (0.24)	1.34 (0.23)	0.27 (0.33)	(-0.36 , 0.91)	0.398
Glimepiride + metformin	738	28.41 (0.24)	1.07 (0.24)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.976

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-7c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	956	28.45 (0.22)	1.60 (0.21)	0.22 (0.29)	(-0.35 , 0.79)	0.444
Glimepiride + metformin	945	28.39 (0.22)	1.38 (0.21)			
Subgroup: baseline BMI category >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	361	27.98 (0.37)	1.43 (0.34)	0.42 (0.48)	(-0.53 , 1.37)	0.383
Glimepiride + metformin	329	28.38 (0.37)	1.01 (0.36)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.725

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-8c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	532	28.50 (0.30)	1.86 (0.28)	0.29 (0.39)	(-0.47 , 1.05)	0.456
Glimepiride + metformin	536	28.36 (0.30)	1.57 (0.28)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	424	28.39 (0.31)	1.27 (0.31)	0.15 (0.44)	(-0.71 , 1.02)	0.732
Glimepiride + metformin	409	28.43 (0.32)	1.12 (0.32)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	361	27.98 (0.37)	1.42 (0.34)	0.42 (0.48)	(-0.53 , 1.37)	0.382
Glimepiride + metformin	329	28.38 (0.37)	1.00 (0.36)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.917

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

DSC-r

CLAF237A2308

Table 23-2c (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from baseline to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	981	5.61 (0.15)	0.12 (0.12)	0.11 (0.16)	(-0.21 , 0.43)	0.487
Glimepiride + metformin	952	5.42 (0.15)	0.01 (0.12)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	341	5.03 (0.24)	0.18 (0.20)	-0.38 (0.27)	(-0.91 , 0.16)	0.172
Glimepiride + metformin	337	5.16 (0.22)	0.56 (0.20)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.127

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-3c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from baseline to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	720	4.69 (0.15)	-0.06 (0.14)	-0.21 (0.19)	(-0.58 , 0.16)	0.271
Glimepiride + metformin	728	4.68 (0.15)	0.15 (0.14)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	602	6.40 (0.21)	0.36 (0.15)	0.22 (0.21)	(-0.20 , 0.63)	0.306
Glimepiride + metformin	561	6.23 (0.20)	0.14 (0.16)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.135

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-4c (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from baseline to Week 104 endpoint by race subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	17	4.83 (1.45)	0.69 (0.88)	0.44 (1.27)	(-2.05 , 2.94)	0.726
Glimepiride + metformin	15	5.07 (1.20)	0.24 (0.94)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1185	5.35 (0.13)	0.14 (0.12)	-0.06 (0.15)	(-0.35 , 0.23)	0.674
Glimepiride + metformin	1147	5.24 (0.13)	0.20 (0.12)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	120	6.66 (0.47)	0.07 (0.40)	0.36 (0.46)	(-0.54 , 1.25)	0.435
Glimepiride + metformin	127	6.44 (0.39)	-0.29 (0.39)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.640

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-5c (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from baseline to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category ≤ 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1145	5.39 (0.13)	0.16 (0.11)	-0.01 (0.15)	(-0.30 , 0.29)	0.972
Glimepiride + metformin	1101	5.32 (0.13)	0.17 (0.11)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	177	5.98 (0.39)	-0.03 (0.27)	-0.09 (0.38)	(-0.82 , 0.65)	0.820
Glimepiride + metformin	188	5.54 (0.32)	0.06 (0.26)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.843

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-6c (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	533	4.73 (0.19)	0.18 (0.16)	0.21 (0.22)	(-0.22 , 0.63)	0.345
Glimepiride + metformin	544	4.77 (0.17)	-0.03 (0.16)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	785	5.97 (0.17)	0.11 (0.13)	-0.18 (0.18)	(-0.54 , 0.18)	0.324
Glimepiride + metformin	739	5.79 (0.17)	0.29 (0.14)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.175

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-7c (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	955	5.10 (0.14)	0.12 (0.12)	0.04 (0.16)	(-0.28 , 0.36)	0.824
Glimepiride + metformin	958	5.09 (0.14)	0.08 (0.12)			
Subgroup: baseline BMI category ≥35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	363	6.45 (0.26)	0.20 (0.19)	-0.18 (0.27)	(-0.72 , 0.35)	0.499
Glimepiride + metformin	325	6.14 (0.26)	0.39 (0.20)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.488

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-8c (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from baseline to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup Intent-to-treat population

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	533	4.73 (0.19)	0.18 (0.16)	0.21 (0.22)	(-0.22 , 0.63)	0.345
Glimepiride + metformin	544	4.77 (0.17)	-0.03 (0.16)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	422	5.56 (0.22)	0.04 (0.18)	-0.18 (0.25)	(-0.67 , 0.30)	0.458
Glimepiride + metformin	414	5.52 (0.22)	0.22 (0.18)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	363	6.45 (0.26)	0.20 (0.19)	-0.18 (0.27)	(-0.72 , 0.35)	0.501
Glimepiride + metformin	325	6.14 (0.26)	0.39 (0.20)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.393

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

Analysen nach 104 Wochen mit Baseline nach 16 Wochen Behandlung (alle Endpunkte inklusive Subgruppenanalysen)

Endpunkt HbA1c

CLAF237A2308

Table 12-1b (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 16 to Week 104 endpoint
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1356	6.78 (0.02)	0.50 (0.02)	-0.09 (0.03)	(-0.15 , -0.02)	0.008
Glimepiride + metformin	1271	6.58 (0.02)	0.59 (0.02)			

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment and pooled center.

CLAF237A2308

Table 12-2b (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 16 to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1022	6.78 (0.02)	0.57 (0.03)	-0.07 (0.04)	(-0.14 , 0.01)	0.071
Glimepiride + metformin	953	6.58 (0.02)	0.64 (0.03)			
Subgroup: age ≥ 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	334	6.78 (0.04)	0.28 (0.05)	-0.15 (0.06)	(-0.27 , -0.02)	0.019
Glimepiride + metformin	318	6.58 (0.03)	0.43 (0.05)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.260

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-3b (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 16 to Week 104 endpoint by gender subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	721	6.78 (0.03)	0.56 (0.03)	-0.02 (0.04)	(-0.11 , 0.06)	0.582
Glimepiride + metformin	698	6.51 (0.02)	0.58 (0.03)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	635	6.79 (0.03)	0.44 (0.03)	-0.16 (0.05)	(-0.25 , -0.06)	<0.001
Glimepiride + metformin	573	6.67 (0.03)	0.60 (0.03)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.040

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-4b (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 16 to Week 104 endpoint by race subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	39	6.64 (0.08)	0.50 (0.18)	-0.15 (0.19)	(-0.52 , 0.22)	0.426
Glimepiride + metformin	37	6.52 (0.08)	0.65 (0.19)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1176	6.80 (0.02)	0.47 (0.03)	-0.10 (0.03)	(-0.17 , -0.03)	0.003
Glimepiride + metformin	1092	6.58 (0.02)	0.57 (0.03)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	141	6.66 (0.07)	0.73 (0.09)	0.06 (0.10)	(-0.13 , 0.25)	0.528
Glimepiride + metformin	142	6.64 (0.07)	0.67 (0.09)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.267

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-5b (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 16 to Week 104 endpoint by baseline HbA1c category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1c category ≤ 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1179	6.67 (0.02)	0.50 (0.02)	-0.05 (0.03)	(-0.12 , 0.01)	0.112
Glimepiride + metformin	1085	6.47 (0.02)	0.56 (0.03)			
Subgroup: baseline HbA1c category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	177	7.51 (0.06)	0.51 (0.07)	-0.24 (0.09)	(-0.41 , -0.07)	0.006
Glimepiride + metformin	186	7.22 (0.06)	0.75 (0.06)			
p-value of treatment by baseline HbA1c category subgroup interaction:						0.049

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, baseline HbA1c category subgroup and interaction of baseline HbA1c category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-6b (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 16 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	549	6.74 (0.03)	0.44 (0.04)	-0.07 (0.05)	(-0.17 , 0.03)	0.167
Glimepiride + metformin	513	6.57 (0.03)	0.51 (0.04)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	802	6.81 (0.03)	0.55 (0.03)	-0.09 (0.04)	(-0.17 , -0.01)	0.027
Glimepiride + metformin	754	6.59 (0.03)	0.64 (0.03)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.729

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-7b (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 16 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	990	6.75 (0.02)	0.50 (0.03)	-0.06 (0.04)	(-0.13 , 0.01)	0.114
Glimepiride + metformin	936	6.55 (0.02)	0.56 (0.03)			
Subgroup: baseline BMI category >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	361	6.87 (0.04)	0.52 (0.04)	-0.15 (0.06)	(-0.27 , -0.03)	0.017
Glimepiride + metformin	331	6.68 (0.04)	0.67 (0.05)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.214

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-8b (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 16 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 35kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	549	6.74 (0.03)	0.44 (0.04)	-0.07 (0.05)	(-0.17 , 0.03)	0.167
Glimepiride + metformin	513	6.57 (0.03)	0.51 (0.04)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	441	6.76 (0.03)	0.58 (0.04)	-0.05 (0.06)	(-0.15 , 0.06)	0.415
Glimepiride + metformin	423	6.53 (0.03)	0.62 (0.04)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	361	6.87 (0.04)	0.52 (0.04)	-0.15 (0.06)	(-0.27 , -0.03)	0.016
Glimepiride + metformin	331	6.68 (0.04)	0.67 (0.05)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.432

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

Endpunkt Körpergewicht

CLAF237A2308

Table 13-1b (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 16 to Week 104 endpoint
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1411	88.89 (0.48)	0.06 (0.10)	-0.38 (0.14)	(-0.65 , -0.10)	0.008
Glimepiride + metformin	1338	89.98 (0.49)	0.43 (0.11)			

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment and pooled center.

CLAF237A2308

Table 13-2b (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 16 to Week 104 endpoint by age subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1066	90.61 (0.57)	0.15 (0.12)	-0.28 (0.16)	(-0.60 , 0.04)	0.091
Glimepiride + metformin	1006	92.04 (0.57)	0.43 (0.12)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	345	83.61 (0.83)	-0.23 (0.21)	-0.68 (0.29)	(-1.24 , -0.12)	0.018
Glimepiride + metformin	332	83.76 (0.85)	0.45 (0.21)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.223

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-3b (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 16 to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	749	93.95 (0.62)	0.26 (0.14)	-0.29 (0.19)	(-0.67 , 0.09)	0.130
Glimepiride + metformin	734	94.47 (0.64)	0.55 (0.14)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	662	83.17 (0.68)	-0.17 (0.15)	-0.46 (0.21)	(-0.88 , -0.05)	0.028
Glimepiride + metformin	604	84.53 (0.68)	0.29 (0.16)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.553

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-4b (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 16 to Week 104 endpoint by race subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	39	72.73 (2.44)	-0.82 (0.85)	-0.49 (0.86)	(-2.17 , 1.19)	0.569
Glimepiride + metformin	37	70.56 (2.09)	-0.33 (0.89)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1228	90.87 (0.50)	0.07 (0.12)	-0.46 (0.15)	(-0.76 , -0.16)	0.003
Glimepiride + metformin	1153	91.76 (0.51)	0.53 (0.13)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	144	76.40 (1.43)	0.37 (0.42)	0.36 (0.44)	(-0.50 , 1.22)	0.413
Glimepiride + metformin	148	80.98 (1.32)	0.02 (0.41)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.207

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-5b (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 16 to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category <= 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1225	88.68 (0.51)	0.10 (0.11)	-0.38 (0.15)	(-0.68 , -0.08)	0.013
Glimepiride + metformin	1143	89.65 (0.51)	0.47 (0.11)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	186	90.29 (1.48)	-0.18 (0.28)	-0.37 (0.38)	(-1.13 , 0.38)	0.330
Glimepiride + metformin	195	91.96 (1.40)	0.20 (0.27)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.990

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-6b (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 16 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	572	75.41 (0.49)	0.04 (0.18)	-0.40 (0.22)	(-0.83 , 0.04)	0.077
Glimepiride + metformin	548	77.15 (0.47)	0.43 (0.17)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	834	98.15 (0.55)	0.07 (0.14)	-0.37 (0.19)	(-0.74 , -0.01)	0.044
Glimepiride + metformin	786	99.00 (0.57)	0.44 (0.15)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.943

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-7b (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 16 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1026	82.31 (0.44)	-0.02 (0.13)	-0.37 (0.17)	(-0.70 , -0.04)	0.027
Glimepiride + metformin	987	83.68 (0.43)	0.35 (0.13)			
Subgroup: baseline BMI category >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	380	106.69 (0.80)	0.24 (0.21)	-0.45 (0.28)	(-1.00 , 0.09)	0.104
Glimepiride + metformin	347	108.08 (0.84)	0.69 (0.22)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.797

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.
Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-8b (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 16 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 16 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 35kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	572	75.41 (0.49)	-0.02 (0.18)	-0.40 (0.22)	(-0.84 , 0.04)	0.072
Glimepiride + metformin	548	77.15 (0.47)	0.38 (0.18)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	454	91.01 (0.57)	-0.02 (0.18)	-0.33 (0.25)	(-0.82 , 0.17)	0.194
Glimepiride + metformin	439	91.83 (0.58)	0.31 (0.18)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	380	106.69 (0.80)	0.23 (0.22)	-0.45 (0.28)	(-1.00 , 0.09)	0.104
Glimepiride + metformin	347	108.08 (0.84)	0.68 (0.23)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.943

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 16 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 16 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

Endpunkt Hypoglykämien

CLAF237A2308

Table 7-1 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1539 (100.0)	1520 (100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	22 (1.4)	151 (9.9)	0.14 (0.09,0.22)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	21 (1.4)	148 (9.7)	0.14 (0.09,0.22)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1 (0.1)	4 (0.3)	0.25 (0.03,2.21)	0.1750
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0 (0.0)	1 (0.1)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1 (0.1)	5 (0.3)	0.20 (0.02,1.69)	0.0990
Number of patients with significant hypoglycemia	18 (1.2)	143 (9.4)	0.12 (0.08,0.20)	<.0001
Number of patients with serious or significant hypoglycemia	19 (1.2)	146 (9.6)	0.13 (0.08,0.21)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	18 (1.2)	93 (6.1)	0.19 (0.12,0.32)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	4 (0.3)	52 (3.4)	0.08 (0.03,0.21)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0 (0.0)	6 (0.4)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 8-1 (Page 1 of 1)
 Number of hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin N=1539	Glimepiride + Metformin N=1520	Total N=3059

Total number of hypoglycemia events	32	441	473
Total number of hypoglycemia events by grade			
Grade 1	31	436	467
Grade 2	1	4	5
Suspected grade 2	0	1	1
Serious hypoglycemia	1	5	6
Significant hypoglycemia	26	420	446
Total number of hypoglycemia events by severity			
Mild	27	350	377
Moderate	5	85	90
Severe	0	6	6

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- Since each event may have more than one symptoms, the event is reported using the symptom with the maximum severity.

CLAF237A2308

Table 4-2b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients < 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1154(100.0)	1129(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	15(1.3)	119(10.5)	0.12(0.07, 0.21)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	15(1.3)	117(10.4)	0.13(0.07, 0.21)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	3(0.3)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	4(0.4)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, age subgroup and pooled center as factors and treatment*age subgroup interactions. This p-value measures the effect of age subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-2b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients < 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	13(1.1)	112(9.9)	0.11(0.06, 0.20)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	13(1.1)	114(10.1)	0.11(0.06, 0.20)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	12(1.0)	75(6.6)	0.16(0.09, 0.29)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	3(0.3)	39(3.5)	0.08(0.02, 0.24)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	5(0.4)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by age subgroup (<65, >=65 years) interaction: 0.2125

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, age subgroup and pooled center as factors and treatment*age subgroup interactions. This p-value measures the effect of age subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-3b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population - patients \geq 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	385(100.0)	391(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	7(1.8)	32(8.2)	0.22(0.10, 0.50)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	6(1.6)	31(7.9)	0.20(0.08, 0.47)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.3)	1(0.3)	1.02(0.06,16.18)	0.9913
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.3)	1(0.3)	1.02(0.06,16.18)	0.9913
Number of Patients with significant hypoglycemia	5(1.3)	31(7.9)	0.16(0.06, 0.42)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-3b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population - patients \geq 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	6(1.6)	32(8.2)	0.19(0.08, 0.45)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	6(1.6)	18(4.6)	0.34(0.14, 0.84)	0.0144
Number of patients with moderate hypoglycemia	1(0.3)	13(3.3)	0.08(0.01, 0.59)	0.0013
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	1(0.3)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-4b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Male patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	815(100.0)	815(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	8(1.0)	78(9.6)	0.10(0.05, 0.21)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	8(1.0)	77(9.4)	0.10(0.05, 0.21)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	2(0.2)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	3(0.4)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, gender subgroup and pooled center as factors and treatment*gender subgroup interactions. This p-value measures the effect of gender subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-4b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Male patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	5(0.6)	74(9.1)	0.07(0.03, 0.17)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	5(0.6)	75(9.2)	0.07(0.03, 0.16)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	7(0.9)	50(6.1)	0.14(0.06, 0.31)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	1(0.1)	25(3.1)	0.04(0.01, 0.29)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	3(0.4)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by gender subgroup (Male, Female) interaction: 0.2324

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, gender subgroup and pooled center as factors and treatment*gender subgroup interactions. This p-value measures the effect of gender subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-5b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Female patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	724(100.0)	705(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	14(1.9)	73(10.4)	0.19(0.11, 0.33)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	13(1.8)	71(10.1)	0.18(0.10, 0.32)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	2(0.3)	0.49(0.04, 5.36)	0.5479
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	2(0.3)	0.49(0.04, 5.36)	0.5479
Number of Patients with significant hypoglycemia	13(1.8)	69(9.8)	0.18(0.10, 0.33)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-5b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Female patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	14(1.9)	71(10.1)	0.19(0.11, 0.34)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	11(1.5)	43(6.1)	0.25(0.13, 0.48)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	3(0.4)	27(3.8)	0.11(0.03, 0.36)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	3(0.4)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-6b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Asian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	43(100.0)	44(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	0(0.0)	5(11.4)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	0(0.0)	5(11.4)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, race subgroup and pooled center as factors and treatment*race subgroup interactions. This p-value measures the effect of race subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-6b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Asian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	0(0.0)	5(11.4)	Not Applicable	Not Applicable
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	0(0.0)	5(11.4)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with mild hypoglycemia	0(0.0)	5(11.4)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with moderate hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by race subgroup (Asian, Caucasian, Other) interaction: 0.8805

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, race subgroup and pooled center as factors and treatment*race subgroup interactions. This p-value measures the effect of race subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-7b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Caucasian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1343(100.0)	1311(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	17(1.3)	130(9.9)	0.13(0.08, 0.21)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	16(1.2)	127(9.7)	0.12(0.07, 0.21)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	4(0.3)	0.24(0.03, 2.18)	0.1708
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	5(0.4)	0.20(0.02, 1.67)	0.0961
Number of Patients with significant hypoglycemia	13(1.0)	123(9.4)	0.10(0.06, 0.18)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-7b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Caucasian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	14(1.0)	126(9.6)	0.11(0.06, 0.19)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	15(1.1)	80(6.1)	0.18(0.11, 0.32)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	2(0.1)	44(3.4)	0.04(0.01, 0.18)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	6(0.5)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-8b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients other than Asian and Caucasian

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	153(100.0)	165(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	5(3.3)	16(9.7)	0.34(0.13, 0.90)	0.0213
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	5(3.3)	16(9.7)	0.34(0.13, 0.90)	0.0213
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of Patients with significant hypoglycemia	5(3.3)	15(9.1)	0.36(0.13, 0.97)	0.0329

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-8b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients other than Asian and Caucasian

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	5(3.3)	15(9.1)	0.36(0.13, 0.97)	0.0329
Number of patients with mild hypoglycemia	3(2.0)	8(4.8)	0.40(0.11, 1.50)	0.1598
Number of patients with moderate hypoglycemia	2(1.3)	8(4.8)	0.27(0.06, 1.25)	0.0711
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-9b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline hba1c <= 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1333(100.0)	1307(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	20(1.5)	136(10.4)	0.14(0.09, 0.23)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	19(1.4)	133(10.2)	0.14(0.09, 0.23)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	4(0.3)	0.25(0.03, 2.19)	0.1723
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	5(0.4)	0.20(0.02, 1.68)	0.0972

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, hba1c subgroup and pooled center as factors and treatment*hba1c subgroup interactions. This p-value measures the effect of hba1c subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-9b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline hba1c <= 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	16(1.2)	128(9.8)	0.12(0.07, 0.20)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	17(1.3)	131(10.0)	0.13(0.08, 0.21)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	16(1.2)	83(6.4)	0.19(0.11, 0.32)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	4(0.3)	47(3.6)	0.08(0.03, 0.23)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	6(0.5)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by hba1c subgroup (<=8%, >8%) interaction: 0.9210

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, hba1c subgroup and pooled center as factors and treatment*hba1c subgroup interactions. This p-value measures the effect of hba1c subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-10b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline hb1ac > 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	206(100.0)	213(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	2(1.0)	15(7.0)	0.14(0.03, 0.60)	0.0017
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	2(1.0)	15(7.0)	0.14(0.03, 0.60)	0.0017
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of Patients with significant hypoglycemia	2(1.0)	15(7.0)	0.14(0.03, 0.60)	0.0017

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-10b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline hba1c > 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	2(1.0)	15(7.0)	0.14(0.03, 0.60)	0.0017
Number of patients with mild hypoglycemia	2(1.0)	10(4.7)	0.21(0.05, 0.93)	0.0225
Number of patients with moderate hypoglycemia	0(0.0)	5(2.3)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-11b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI < 30 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	617(100.0)	633(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	15(2.4)	70(11.1)	0.22(0.13, 0.38)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	15(2.4)	68(10.7)	0.23(0.13, 0.39)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	3(0.5)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	3(0.5)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, bmi subgroup and pooled center as factors and treatment*bmi subgroup interactions. This p-value measures the effect of bmi subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-11b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI < 30 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	14(2.3)	66(10.4)	0.22(0.12, 0.38)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	14(2.3)	68(10.7)	0.21(0.12, 0.37)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	12(1.9)	43(6.8)	0.29(0.15, 0.54)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	3(0.5)	24(3.8)	0.13(0.04, 0.42)	0.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	3(0.5)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by bmi subgroup (<30, >=30 kg/m2) interaction: 0.0555

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, bmi subgroup and pooled center as factors and treatment*bmi subgroup interactions. This p-value measures the effect of bmi subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-12b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI \geq 30 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	917(100.0)	880(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	7(0.8)	81(9.2)	0.08(0.04, 0.18)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	6(0.7)	80(9.1)	0.07(0.03, 0.16)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	0.96(0.06,15.32)	0.9768
Number of patients with suspected grade 2 hypglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	2(0.2)	0.48(0.04, 5.28)	0.5396
Number of Patients with significant hypoglycemia	4(0.4)	77(8.8)	0.05(0.02, 0.14)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-12b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI \geq 30 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	5(0.5)	78(8.9)	0.06(0.03, 0.15)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	6(0.7)	50(5.7)	0.12(0.05, 0.27)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	1(0.1)	28(3.2)	0.03(0.00, 0.25)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	3(0.3)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-13b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI < 35 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1110(100.0)	1125(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	19(1.7)	114(10.1)	0.17(0.10, 0.27)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	18(1.6)	111(9.9)	0.16(0.10, 0.27)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	4(0.4)	0.25(0.03, 2.26)	0.1842
Number of patients with suspected grade 2 hypglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	5(0.4)	0.20(0.02, 1.73)	0.1056

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, bmi subgroup and pooled center as factors and treatment*bmi subgroup interactions. This p-value measures the effect of bmi subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-13b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI < 35 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	16(1.4)	108(9.6)	0.15(0.09, 0.25)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	17(1.5)	111(9.9)	0.16(0.09, 0.26)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	15(1.4)	68(6.0)	0.22(0.13, 0.39)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	4(0.4)	41(3.6)	0.10(0.04, 0.28)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	5(0.4)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by bmi subgroup (<35, >=35 kg/m2) interaction: 0.2244

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, bmi subgroup and pooled center as factors and treatment*bmi subgroup interactions. This p-value measures the effect of bmi subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 16 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-14b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI \geq 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	424(100.0)	388(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	3(0.7)	37(9.5)	0.07(0.02, 0.24)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	3(0.7)	37(9.5)	0.07(0.02, 0.24)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of Patients with significant hypoglycemia	2(0.5)	35(9.0)	0.05(0.01, 0.22)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-14b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI >= 35 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	2(0.5)	35(9.0)	0.05(0.01, 0.22)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	3(0.7)	25(6.4)	0.11(0.03, 0.36)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	0(0.0)	11(2.8)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	1(0.3)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-15b (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI \geq 30 and $<$ 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	493(100.0)	492(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	4(0.8)	44(8.9)	0.09(0.03, 0.25)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	3(0.6)	43(8.7)	0.07(0.02, 0.22)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.2)	1(0.2)	1.00(0.06,15.91)	0.9989
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	1(0.2)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.2)	2(0.4)	0.50(0.05, 5.49)	0.5621
Number of Patients with significant hypoglycemia	2(0.4)	42(8.5)	0.05(0.01, 0.20)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-15b (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population - patients with baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	3(0.6)	43(8.7)	0.07(0.02, 0.22)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	3(0.6)	25(5.1)	0.12(0.04, 0.39)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	1(0.2)	17(3.5)	0.06(0.01, 0.44)	0.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	2(0.4)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

CLAF237A2308

Table 9-1 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1553 (100.0)	1546 (100.0)		
Number of Patients with adverse events (AE)	1105 (71.2)	1082 (70.0)	1.02 (0.97,1.06)	0.4766
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	191 (12.3)	183 (11.8)	1.04 (0.86,1.26)	0.6932
Number of Patients who discontinued due to AE	82 (5.3)	65 (4.2)	1.26 (0.91,1.73)	0.1590
Death	6 (0.4)	4 (0.3)	1.49 (0.42,5.28)	0.5312

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.

- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 6-2b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population – patients < 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1165(100.00)	1151(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	838(71.93)	819(71.16)	1.01(0.96, 1.06)	0.6791
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	135(11.59)	127(11.03)	1.05(0.84, 1.32)	0.6739
Number of Patients who discontinued due to AE	58(4.98)	41(3.56)	1.40(0.94, 2.07)	0.0921
Death	2(0.17)	4(0.35)	0.49(0.09, 2.69)	0.4053

[1] p-value of treatment by age subgroup (<65, >=65 years) interaction: 0.7950

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, age subgroup and pooled center as factors and treatment*age subgroup interactions. This p-value measures the effect of age subgroup on response for patients with >= 1 adverse event after 16 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-3b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population - patients \geq 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	388(100.00)	395(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	267(68.81)	263(66.58)	1.03(0.94, 1.14)	0.5046
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	56(14.43)	56(14.18)	1.02(0.72, 1.43)	0.9186
Number of Patients who discontinued due to AE	24(6.19)	24(6.08)	1.02(0.59, 1.76)	0.9491
Death	4(1.03)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-4b (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population – Male patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	823(100.00)	830(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	575(69.87)	602(72.53)	0.96(0.91, 1.02)	0.2319
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	109(13.24)	107(12.89)	1.03(0.80, 1.32)	0.8316
Number of Patients who discontinued due to AE	43(5.22)	43(5.18)	1.01(0.67, 1.52)	0.9678
Death	3(0.36)	4(0.48)	0.76(0.17, 3.37)	0.7133

[1] p-value of treatment by gender subgroup (Male, Female) interaction: 0.1124

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, gender subgroup and pooled center as factors and treatment*gender subgroup interactions. This p-value measures the effect of gender subgroup on response for patients with ≥ 1 adverse event after 16 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-5b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population - Female patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	730(100.00)	716(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	530(72.60)	480(67.04)	1.08(1.01, 1.16)	0.0212
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	82(11.23)	76(10.61)	1.06(0.79, 1.42)	0.7064
Number of Patients who discontinued due to AE	39(5.34)	22(3.07)	1.74(1.04, 2.90)	0.0319
Death	3(0.41)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-6b (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population – Asian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	43(100.00)	46(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	35(81.40)	36(78.26)	1.04(0.84, 1.28)	0.7145
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	5(11.63)	3(6.52)	1.78(0.45, 7.01)	0.4027
Number of Patients who discontinued due to AE	6(13.95)	3(6.52)	2.14(0.57, 8.03)	0.2479
Death	0(0.00)	0(0.00)	NA	NA

[1] p-value of treatment by race subgroup interaction: 0.7619

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, race subgroup and pooled center as factors and treatment*race subgroup interactions. This p-value measures the effect of race subgroup on response for patients with ≥ 1 adverse event after 16 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-7b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population – Caucasian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1356(100.00)	1333(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	949(69.99)	919(68.94)	1.02(0.97, 1.07)	0.5572
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	173(12.76)	161(12.08)	1.06(0.86, 1.29)	0.5930
Number of Patients who discontinued due to AE	71(5.24)	56(4.20)	1.25(0.89, 1.75)	0.2060
Death	0(0.00)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-8b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population – patients other than Asian and Caucasian

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	154(100.00)	167(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	121(78.57)	127(76.05)	1.03(0.92, 1.16)	0.5906
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	13(8.44)	19(11.38)	0.74(0.38, 1.45)	0.3812
Number of Patients who discontinued due to AE	5(3.25)	6(3.59)	0.90(0.28, 2.90)	0.8650
Death	0(0.00)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-9b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population – patients with baseline hba1c ≤ 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1345(100.00)	1333(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	963(71.60)	923(69.24)	1.03(0.98, 1.09)	0.1817
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	168(12.49)	159(11.93)	1.05(0.85, 1.28)	0.6566
Number of Patients who discontinued due to AE	69(5.13)	56(4.20)	1.22(0.87, 1.72)	0.2545
Death	4(0.30)	4(0.30)	0.99(0.25, 3.95)	0.9899

[1] p-value of treatment by hba1c subgroup (≤8%, >8%) interaction: 0.3614

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, hba1c subgroup and pooled center as factors and treatment*hba1c subgroup interactions. This p-value measures the effect of hba1c subgroup on response for patients with ≥ 1 adverse event after 16 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-10b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population – patients with baseline hbA1c > 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	208(100.00)	213(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	142(68.27)	159(74.65)	0.91(0.81, 1.03)	0.1477
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	23(11.06)	24(11.27)	0.98(0.57, 1.68)	0.9455
Number of Patients who discontinued due to AE	13(6.25)	9(4.23)	1.48(0.65, 3.39)	0.3512
Death	2(0.96)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-11b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population – patients with baseline BMI < 30 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	623(100.00)	646(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	445(71.43)	444(68.73)	1.04(0.97, 1.12)	0.2944
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	68(10.91)	68(10.53)	1.04(0.75, 1.42)	0.8230
Number of Patients who discontinued due to AE	31(4.98)	23(3.56)	1.40(0.82, 2.37)	0.2119
Death	2(0.32)	2(0.31)	1.04(0.15, 7.34)	0.9710

[1] p-value of treatment by bmi subgroup (<30, >=30 kg/m²) interaction: 0.6062

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, BMI subgroup and pooled center as factors and treatment*BMI subgroup interactions. This p-value measures the effect of BMI subgroup on response for patients with >= 1 adverse event after 16 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-12b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population - patients with baseline BMI \geq 30 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	925(100.00)	893(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	655(70.81)	634(71.00)	1.00(0.94, 1.06)	0.9305
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	122(13.19)	114(12.77)	1.03(0.81, 1.31)	0.7884
Number of Patients who discontinued due to AE	50(5.41)	41(4.59)	1.18(0.79, 1.76)	0.4263
Death	4(0.43)	2(0.22)	1.93(0.35,10.52)	0.4386

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-13b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population – patients with baseline BMI < 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1119(100.00)	1144(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	804(71.85)	791(69.14)	1.04(0.99, 1.10)	0.1583
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	136(12.15)	131(11.45)	1.06(0.85, 1.33)	0.6045
Number of Patients who discontinued due to AE	55(4.92)	50(4.37)	1.12(0.77, 1.63)	0.5382
Death	3(0.27)	4(0.35)	0.77(0.17, 3.42)	0.7269

[1] p-value of treatment by bmi subgroup (<35, >=35 kg/m²) interaction: 0.6747

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, BMI subgroup and pooled center as factors and treatment*BMI subgroup interactions. This p-value measures the effect of BMI subgroup on response for patients with >= 1 adverse event after 16 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-14b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population - patients with baseline BMI \geq 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	429(100.00)	395(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	296(69.00)	287(72.66)	0.95(0.87, 1.04)	0.2488
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	54(12.59)	51(12.91)	0.97(0.68, 1.39)	0.8893
Number of Patients who discontinued due to AE	26(6.06)	14(3.54)	1.71(0.91, 3.23)	0.0933
Death	3(0.70)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-15b (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 16 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period

Safety population – patients with baseline BMI \geq 30 and $<$ 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	496(100.00)	498(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	359(72.38)	347(69.68)	1.04(0.96, 1.12)	0.3483
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	68(13.71)	63(12.65)	1.08(0.79, 1.49)	0.6218
Number of Patients who discontinued due to AE	24(4.84)	27(5.42)	0.89(0.52, 1.52)	0.6772
Death	1(0.20)	2(0.40)	0.50(0.05, 5.52)	0.5657

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

Subgruppenanalysen (alle Subgruppen) nach 104 Wochen mit Baseline nach 52 Wochen Behandlung

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

Endpunkt HbA1c

CLAF237A2308

Table 12-2 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 52 to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	874	6.76 (0.02)	0.50 (0.02)	0.04 (0.03)	(-0.03 , 0.10)	0.262
Glimepiride + metformin	846	6.71 (0.03)	0.46 (0.02)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	297	6.63 (0.04)	0.28 (0.04)	-0.12 (0.06)	(-0.23 , -0.01)	0.030
Glimepiride + metformin	288	6.62 (0.04)	0.40 (0.04)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.015

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-3 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 52 to Week 104 endpoint by gender subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	621	6.76 (0.03)	0.47 (0.03)	0.02 (0.04)	(-0.06 , 0.09)	0.646
Glimepiride + metformin	626	6.61 (0.03)	0.45 (0.03)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	550	6.70 (0.03)	0.41 (0.03)	-0.03 (0.04)	(-0.11 , 0.05)	0.516
Glimepiride + metformin	508	6.79 (0.03)	0.44 (0.03)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.431

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-4 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 52 to Week 104 endpoint by race subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	31	6.69 (0.12)	0.50 (0.18)	0.25 (0.17)	(-0.08 , 0.57)	0.140
Glimepiride + metformin	35	6.93 (0.11)	0.25 (0.18)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1021	6.75 (0.02)	0.43 (0.02)	-0.02 (0.03)	(-0.08 , 0.04)	0.486
Glimepiride + metformin	980	6.67 (0.02)	0.45 (0.03)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	119	6.61 (0.07)	0.53 (0.08)	0.07 (0.09)	(-0.10 , 0.24)	0.424
Glimepiride + metformin	119	6.77 (0.08)	0.46 (0.08)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.195

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-5 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline HbA1c category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1c category ≤ 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1042	6.67 (0.02)	0.45 (0.02)	0.02 (0.03)	(-0.04 , 0.07)	0.618
Glimepiride + metformin	980	6.61 (0.02)	0.43 (0.02)			
Subgroup: baseline HbA1c category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	129	7.24 (0.07)	0.40 (0.06)	-0.13 (0.08)	(-0.29 , 0.03)	0.101
Glimepiride + metformin	154	7.23 (0.06)	0.53 (0.06)			
p-value of treatment by baseline HbA1c category subgroup interaction:						0.088

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline HbA1c category subgroup and interaction of baseline HbA1c category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-6 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	485	6.70 (0.03)	0.42 (0.03)	0.02 (0.04)	(-0.07 , 0.11)	0.640
Glimepiride + metformin	472	6.69 (0.03)	0.40 (0.03)			
Subgroup: baseline BMI category ≥ 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	684	6.75 (0.03)	0.46 (0.03)	-0.02 (0.04)	(-0.09 , 0.06)	0.642
Glimepiride + metformin	659	6.69 (0.03)	0.48 (0.03)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.511

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-7 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	861	6.72 (0.02)	0.45 (0.02)	0.02 (0.03)	(-0.04 , 0.09)	0.494
Glimepiride + metformin	843	6.66 (0.02)	0.42 (0.02)			
Subgroup: baseline BMI category >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	308	6.76 (0.04)	0.44 (0.04)	-0.07 (0.06)	(-0.18 , 0.04)	0.206
Glimepiride + metformin	288	6.78 (0.05)	0.51 (0.04)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.152

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 12-8 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in HbA1c (%) from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	485	6.70 (0.03)	0.42 (0.03)	0.02 (0.04)	(-0.07 , 0.11)	0.639
Glimepiride + metformin	472	6.69 (0.03)	0.40 (0.03)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	376	6.74 (0.04)	0.48 (0.04)	0.03 (0.05)	(-0.07 , 0.12)	0.613
Glimepiride + metformin	371	6.62 (0.04)	0.45 (0.04)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	308	6.76 (0.04)	0.44 (0.04)	-0.07 (0.06)	(-0.18 , 0.04)	0.205
Glimepiride + metformin	288	6.78 (0.05)	0.51 (0.04)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.355

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

Endpunkt Körpergewicht

CLAF237A2308

Table 13-2 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 52 to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	910	90.04 (0.61)	0.00 (0.11)	0.17 (0.15)	(-0.12 , 0.47)	0.252
Glimepiride + metformin	881	92.36 (0.61)	-0.17 (0.11)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	307	84.29 (0.88)	-0.23 (0.19)	-0.24 (0.26)	(-0.75 , 0.28)	0.372
Glimepiride + metformin	295	84.26 (0.88)	0.01 (0.19)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.178

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-3 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 52 to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	648	93.71 (0.67)	0.11 (0.13)	0.20 (0.18)	(-0.15 , 0.55)	0.260
Glimepiride + metformin	651	94.66 (0.68)	-0.10 (0.13)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	569	82.76 (0.72)	-0.24 (0.14)	-0.08 (0.20)	(-0.46 , 0.30)	0.686
Glimepiride + metformin	525	84.96 (0.73)	-0.16 (0.15)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.290

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-4 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 52 to Week 104 endpoint by race subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	31	73.29 (2.92)	0.01 (0.87)	0.90 (0.79)	(-0.65 , 2.46)	0.256
Glimepiride + metformin	35	71.49 (2.25)	-0.89 (0.83)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1063	90.35 (0.53)	0.02 (0.11)	0.04 (0.14)	(-0.23 , 0.32)	0.758
Glimepiride + metformin	1019	91.98 (0.55)	-0.02 (0.12)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	123	77.22 (1.49)	-0.55 (0.39)	0.06 (0.41)	(-0.75 , 0.87)	0.889
Glimepiride + metformin	122	81.96 (1.49)	-0.61 (0.38)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.567

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-5 (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category ≤ 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	1083	88.75 (0.54)	-0.04 (0.10)	0.08 (0.14)	(-0.19 , 0.36)	0.553
Glimepiride + metformin	1019	90.19 (0.55)	-0.12 (0.10)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	134	87.31 (1.61)	-0.19 (0.28)	-0.03 (0.38)	(-0.78 , 0.72)	0.937
Glimepiride + metformin	157	91.24 (1.52)	-0.16 (0.26)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.779

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-6 (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	503	75.85 (0.53)	-0.35 (0.16)	-0.15 (0.20)	(-0.55 , 0.25)	0.461
Glimepiride + metformin	488	77.82 (0.51)	-0.20 (0.16)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	711	97.62 (0.60)	0.13 (0.13)	0.19 (0.17)	(-0.15 , 0.53)	0.272
Glimepiride + metformin	684	99.34 (0.62)	-0.06 (0.14)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.203

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-7 (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	897	82.46 (0.48)	-0.20 (0.12)	0.05 (0.15)	(-0.26 , 0.35)	0.764
Glimepiride + metformin	871	84.24 (0.47)	-0.25 (0.12)			
Subgroup: baseline BMI category ≥35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	317	105.98 (0.88)	0.28 (0.20)	0.04 (0.26)	(-0.47 , 0.55)	0.886
Glimepiride + metformin	301	108.16 (0.93)	0.24 (0.21)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.977

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 13-8 (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in body weight (kg) from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	503	75.85 (0.53)	-0.43 (0.16)	-0.16 (0.20)	(-0.56 , 0.24)	0.430
Glimepiride + metformin	488	77.82 (0.51)	-0.27 (0.16)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	394	90.89 (0.64)	0.04 (0.17)	0.30 (0.23)	(-0.16 , 0.75)	0.197
Glimepiride + metformin	383	92.41 (0.63)	-0.26 (0.17)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	317	105.98 (0.88)	0.34 (0.20)	0.03 (0.26)	(-0.48 , 0.54)	0.911
Glimepiride + metformin	301	108.16 (0.93)	0.31 (0.21)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.330

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

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

Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

CLAF237A2308

Table 15-2 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 PCS from Week 52 to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	775	28.18 (0.05)	-0.05 (0.03)	-0.07 (0.04)	(-0.16 , 0.01)	0.101
Glimepiride + metformin	759	28.22 (0.04)	0.02 (0.03)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	249	28.08 (0.08)	-0.14 (0.06)	-0.05 (0.08)	(-0.20 , 0.10)	0.531
Glimepiride + metformin	243	27.85 (0.08)	-0.09 (0.06)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.795

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-3 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 PCS from Week 52 to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	556	28.34 (0.05)	-0.01 (0.04)	-0.01 (0.05)	(-0.12 , 0.09)	0.786
Glimepiride + metformin	559	28.31 (0.05)	0.00 (0.04)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	468	27.93 (0.06)	-0.15 (0.04)	-0.13 (0.06)	(-0.24 , -0.02)	0.025
Glimepiride + metformin	443	27.90 (0.06)	-0.02 (0.04)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.139

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-4 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 PCS from Week 52 to Week 104 endpoint by race subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	24	28.31 (0.20)	-0.16 (0.25)	-0.20 (0.23)	(-0.66 , 0.26)	0.401
Glimepiride + metformin	31	28.21 (0.15)	0.04 (0.25)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	884	28.11 (0.04)	-0.07 (0.03)	-0.06 (0.04)	(-0.14 , 0.02)	0.137
Glimepiride + metformin	858	28.09 (0.04)	-0.01 (0.03)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	116	28.43 (0.11)	-0.08 (0.11)	-0.07 (0.11)	(-0.30 , 0.15)	0.516
Glimepiride + metformin	113	28.42 (0.10)	0.00 (0.11)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.848

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-5 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 PCS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category ≤ 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	916	28.12 (0.04)	-0.08 (0.03)	-0.07 (0.04)	(-0.15 , 0.01)	0.077
Glimepiride + metformin	869	28.11 (0.04)	-0.01 (0.03)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	108	28.47 (0.10)	-0.03 (0.08)	-0.02 (0.11)	(-0.24 , 0.20)	0.858
Glimepiride + metformin	133	28.27 (0.09)	-0.01 (0.08)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.662

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-6 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 PCS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	423	28.52 (0.05)	0.04 (0.04)	-0.01 (0.06)	(-0.13 , 0.11)	0.860
Glimepiride + metformin	421	28.36 (0.05)	0.05 (0.04)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	599	27.90 (0.05)	-0.15 (0.04)	-0.10 (0.05)	(-0.20 , 0.00)	0.048
Glimepiride + metformin	580	27.97 (0.05)	-0.05 (0.04)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.254

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-7 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 PCS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	758	28.31 (0.04)	-0.02 (0.03)	-0.04 (0.04)	(-0.13 , 0.05)	0.386
Glimepiride + metformin	737	28.27 (0.04)	0.02 (0.03)			
Subgroup: baseline BMI category >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	264	27.70 (0.09)	-0.22 (0.05)	-0.14 (0.08)	(-0.28 , 0.01)	0.067
Glimepiride + metformin	264	27.76 (0.08)	-0.08 (0.05)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.258

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 15-8 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 PCS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	423	28.52 (0.05)	0.04 (0.04)	-0.01 (0.06)	(-0.13 , 0.11)	0.863
Glimepiride + metformin	421	28.36 (0.05)	0.05 (0.04)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	335	28.05 (0.07)	-0.10 (0.05)	-0.07 (0.07)	(-0.20 , 0.06)	0.288
Glimepiride + metformin	316	28.15 (0.07)	-0.03 (0.05)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	264	27.70 (0.09)	-0.22 (0.05)	-0.14 (0.07)	(-0.28 , 0.01)	0.068
Glimepiride + metformin	264	27.76 (0.08)	-0.09 (0.05)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.411

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-2 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 MCS from Week 52 to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	775	17.63 (0.06)	-0.08 (0.05)	0.06 (0.06)	(-0.07 , 0.18)	0.371
Glimepiride + metformin	759	17.71 (0.05)	-0.13 (0.05)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	249	17.81 (0.10)	0.02 (0.08)	0.05 (0.11)	(-0.17 , 0.26)	0.668
Glimepiride + metformin	243	17.79 (0.10)	-0.03 (0.08)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.947

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-3 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 MCS from Week 52 to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	556	17.99 (0.06)	-0.01 (0.05)	0.07 (0.07)	(-0.07 , 0.22)	0.323
Glimepiride + metformin	559	17.93 (0.06)	-0.08 (0.05)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	468	17.29 (0.08)	-0.11 (0.06)	0.03 (0.08)	(-0.13 , 0.19)	0.677
Glimepiride + metformin	443	17.49 (0.08)	-0.15 (0.06)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.726

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-4 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 MCS from Week 52 to Week 104 endpoint by race subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	24	17.89 (0.31)	-0.07 (0.36)	0.21 (0.33)	(-0.44 , 0.86)	0.519
Glimepiride + metformin	31	17.27 (0.30)	-0.28 (0.35)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	884	17.68 (0.05)	-0.08 (0.05)	0.04 (0.06)	(-0.07 , 0.15)	0.496
Glimepiride + metformin	858	17.72 (0.05)	-0.12 (0.05)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	116	17.53 (0.17)	0.11 (0.15)	0.12 (0.16)	(-0.20 , 0.44)	0.453
Glimepiride + metformin	113	17.95 (0.14)	-0.01 (0.15)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.793

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-5 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 MCS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category <= 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	916	17.68 (0.05)	-0.05 (0.04)	0.07 (0.06)	(-0.04 , 0.18)	0.223
Glimepiride + metformin	869	17.76 (0.05)	-0.12 (0.04)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	108	17.54 (0.18)	-0.10 (0.12)	-0.07 (0.16)	(-0.38 , 0.25)	0.682
Glimepiride + metformin	133	17.58 (0.13)	-0.04 (0.11)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.423

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-6 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in SF-36 MCS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	423	17.70 (0.08)	0.02 (0.06)	0.10 (0.08)	(-0.07 , 0.26)	0.242
Glimepiride + metformin	421	17.78 (0.07)	-0.08 (0.06)			
Subgroup: baseline BMI category ≥ 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	599	17.64 (0.07)	-0.11 (0.05)	0.02 (0.07)	(-0.12 , 0.16)	0.794
Glimepiride + metformin	580	17.70 (0.06)	-0.13 (0.05)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.469

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-7 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 MCS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	758	17.68 (0.06)	-0.02 (0.05)	0.10 (0.06)	(-0.02 , 0.23)	0.100
Glimepiride + metformin	737	17.78 (0.06)	-0.12 (0.05)			
Subgroup: baseline BMI category >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	264	17.62 (0.10)	-0.16 (0.08)	-0.10 (0.11)	(-0.31 , 0.11)	0.350
Glimepiride + metformin	264	17.61 (0.09)	-0.06 (0.08)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.101

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 17-8 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in SF-36 MCS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	423	17.70 (0.08)	0.02 (0.06)	0.10 (0.08)	(-0.07 , 0.26)	0.241
Glimepiride + metformin	421	17.78 (0.07)	-0.08 (0.06)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	335	17.66 (0.08)	-0.07 (0.07)	0.11 (0.10)	(-0.07 , 0.30)	0.234
Glimepiride + metformin	316	17.78 (0.09)	-0.18 (0.07)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	264	17.62 (0.10)	-0.17 (0.08)	-0.10 (0.11)	(-0.31 , 0.11)	0.353
Glimepiride + metformin	264	17.61 (0.09)	-0.07 (0.08)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.256

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-2 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from Week 52 to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	313	12.75 (1.20)	1.36 (1.18)	0.78 (1.48)	(-2.13 , 3.69)	0.598
Glimepiride + metformin	327	11.90 (1.09)	0.58 (1.16)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	13	11.26 (4.06)	6.76 (5.23)	11.72 (7.08)	(-2.19 , 25.62)	0.098
Glimepiride + metformin	15	11.90 (4.97)	-4.96 (4.88)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.131

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-3 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from Week 52 to Week 104 endpoint by gender subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	217	9.53 (1.20)	-0.23 (1.37)	0.72 (1.78)	(-2.77 , 4.20)	0.686
Glimepiride + metformin	221	12.56 (1.38)	-0.95 (1.35)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	109	18.99 (2.40)	5.47 (1.90)	2.78 (2.47)	(-2.07 , 7.62)	0.261
Glimepiride + metformin	121	10.70 (1.63)	2.70 (1.81)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.498

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-4 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from Week 52 to Week 104 endpoint by race subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	9	22.22 (9.54)	-7.80 (8.28)	-18.14 (8.42)	(-34.68 , -1.60)	0.032
Glimepiride + metformin	11	16.91 (8.60)	10.34 (6.76)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	288	12.84 (1.23)	1.22 (1.34)	1.58 (1.55)	(-1.46 , 4.62)	0.309
Glimepiride + metformin	296	12.48 (1.14)	-0.36 (1.28)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	29	8.29 (3.49)	6.07 (3.98)	4.71 (4.71)	(-4.54 , 13.97)	0.317
Glimepiride + metformin	35	5.43 (2.64)	1.36 (3.58)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.054

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-5 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category <= 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	291	13.08 (1.25)	1.08 (1.22)	0.71 (1.54)	(-2.32 , 3.73)	0.646
Glimepiride + metformin	301	12.28 (1.14)	0.37 (1.20)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	35	9.52 (2.81)	5.55 (3.24)	5.55 (4.28)	(-2.86 , 13.96)	0.195
Glimepiride + metformin	41	9.07 (2.95)	0.00 (2.97)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.287

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-6 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	124	10.21 (1.48)	3.30 (1.75)	4.47 (2.28)	(0.00 , 8.94)	0.050
Glimepiride + metformin	143	12.55 (1.83)	-1.17 (1.64)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	202	14.22 (1.63)	0.48 (1.44)	-0.94 (1.88)	(-4.62 , 2.74)	0.617
Glimepiride + metformin	199	11.43 (1.26)	1.42 (1.43)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.067

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-7 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	242	11.95 (1.27)	1.57 (1.30)	1.91 (1.69)	(-1.41 , 5.22)	0.259
Glimepiride + metformin	249	12.63 (1.31)	-0.34 (1.30)			
Subgroup: baseline BMI category >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	84	14.83 (2.61)	1.59 (2.16)	-0.51 (2.84)	(-6.08 , 5.06)	0.858
Glimepiride + metformin	93	9.94 (1.71)	2.10 (2.02)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.464

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 19-8 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in WPAI-GH WPS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	124	10.21 (1.48)	3.30 (1.75)	4.47 (2.28)	(0.00 , 8.95)	0.050
Glimepiride + metformin	143	12.55 (1.83)	-1.17 (1.64)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	118	13.78 (2.09)	-0.23 (1.79)	-1.09 (2.50)	(-6.00 , 3.82)	0.664
Glimepiride + metformin	106	12.74 (1.83)	0.86 (1.90)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	84	14.83 (2.61)	1.56 (2.15)	-0.55 (2.84)	(-6.11 , 5.02)	0.847
Glimepiride + metformin	93	9.94 (1.71)	2.10 (2.01)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.195

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-2 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from Week 52 to Week 104 endpoint by age subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	725	31.08 (0.20)	-0.22 (0.19)	-0.21 (0.26)	(-0.72 , 0.30)	0.415
Glimepiride + metformin	714	30.91 (0.22)	-0.01 (0.19)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	249	31.53 (0.37)	-0.67 (0.32)	-0.21 (0.44)	(-1.08 , 0.66)	0.635
Glimepiride + metformin	239	31.38 (0.34)	-0.46 (0.32)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.998

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-3 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from Week 52 to Week 104 endpoint by gender subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	529	31.12 (0.24)	-0.60 (0.22)	-0.66 (0.30)	(-1.24 , -0.07)	0.027
Glimepiride + metformin	547	31.30 (0.23)	0.06 (0.22)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	445	31.28 (0.27)	-0.01 (0.24)	0.35 (0.34)	(-0.31 , 1.01)	0.300
Glimepiride + metformin	406	30.66 (0.29)	-0.36 (0.25)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.025

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-4 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from Week 52 to Week 104 endpoint by race subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	7	32.86 (1.10)	-0.03 (1.86)	1.46 (2.54)	(-3.51 , 6.44)	0.564
Glimepiride + metformin	8	28.63 (2.68)	-1.49 (1.76)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	878	30.95 (0.19)	-0.50 (0.18)	-0.24 (0.23)	(-0.70 , 0.22)	0.311
Glimepiride + metformin	857	30.88 (0.19)	-0.26 (0.18)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	89	33.47 (0.55)	0.99 (0.65)	-0.14 (0.74)	(-1.58 , 1.30)	0.848
Glimepiride + metformin	88	32.70 (0.61)	1.13 (0.65)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.796

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-5 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category <= 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	869	31.37 (0.18)	-0.35 (0.17)	-0.31 (0.24)	(-0.78 , 0.16)	0.195
Glimepiride + metformin	826	31.18 (0.19)	-0.04 (0.18)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	105	29.69 (0.64)	-0.21 (0.49)	0.44 (0.65)	(-0.83 , 1.71)	0.496
Glimepiride + metformin	127	30.04 (0.60)	-0.65 (0.44)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.278

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-6 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	399	31.19 (0.28)	-0.12 (0.25)	-0.23 (0.35)	(-0.92 , 0.45)	0.500
Glimepiride + metformin	393	31.51 (0.27)	0.12 (0.25)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	573	31.23 (0.22)	-0.48 (0.21)	-0.17 (0.29)	(-0.74 , 0.40)	0.565
Glimepiride + metformin	558	30.69 (0.25)	-0.31 (0.22)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.883

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-7 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	723	31.29 (0.20)	-0.36 (0.19)	-0.36 (0.26)	(-0.87 , 0.15)	0.164
Glimepiride + metformin	700	31.07 (0.21)	0.00 (0.19)			
Subgroup: baseline BMI category ≥35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	249	30.99 (0.37)	-0.23 (0.31)	0.26 (0.44)	(-0.60 , 1.12)	0.550
Glimepiride + metformin	251	30.92 (0.38)	-0.50 (0.32)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.222

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 21-8 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in DTSQ-s TTS from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	399	31.19 (0.28)	-0.12 (0.25)	-0.23 (0.35)	(-0.92 , 0.45)	0.500
Glimepiride + metformin	393	31.51 (0.27)	0.11 (0.25)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	324	31.42 (0.27)	-0.67 (0.28)	-0.51 (0.39)	(-1.28 , 0.26)	0.192
Glimepiride + metformin	307	30.50 (0.33)	-0.16 (0.29)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	249	30.99 (0.37)	-0.24 (0.31)	0.26 (0.44)	(-0.60 , 1.12)	0.547
Glimepiride + metformin	251	30.92 (0.38)	-0.50 (0.32)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.415

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-2 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from Week 52 to Week 104 endpoint by age subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: age < 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	733	5.28 (0.18)	0.16 (0.12)	0.08 (0.17)	(-0.25 , 0.40)	0.648
Glimepiride + metformin	716	4.99 (0.17)	0.08 (0.12)			
Subgroup: age >= 65 years						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	253	4.84 (0.27)	0.09 (0.20)	-0.22 (0.29)	(-0.78 , 0.34)	0.437
Glimepiride + metformin	240	5.43 (0.31)	0.31 (0.21)			
p-value of treatment by age subgroup interaction:						0.367

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, age subgroup and interaction of age subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-3 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from Week 52 to Week 104 endpoint by gender subgroup
 Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: gender = Male						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	537	4.54 (0.19)	0.01 (0.14)	-0.12 (0.19)	(-0.49 , 0.26)	0.543
Glimepiride + metformin	553	4.43 (0.17)	0.12 (0.14)			
Subgroup: gender = Female						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	449	5.92 (0.23)	0.30 (0.15)	0.14 (0.22)	(-0.29 , 0.57)	0.525
Glimepiride + metformin	403	6.03 (0.25)	0.16 (0.16)			
p-value of treatment by gender subgroup interaction:						0.380

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, gender subgroup and interaction of gender subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-4 (Page 1 of 1)
ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from Week 52 to Week 104 endpoint by race subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: race = Asian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	7	4.69 (1.82)	1.48 (1.21)	2.40 (1.59)	(-0.73 , 5.52)	0.133
Glimepiride + metformin	9	8.79 (2.44)	-0.91 (1.07)			
Subgroup: race = Caucasian						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	889	5.17 (0.16)	0.06 (0.12)	-0.10 (0.15)	(-0.40 , 0.20)	0.508
Glimepiride + metformin	857	5.03 (0.15)	0.16 (0.12)			
Subgroup: race = Others						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	90	5.22 (0.53)	0.80 (0.42)	0.77 (0.47)	(-0.15 , 1.69)	0.102
Glimepiride + metformin	90	5.42 (0.51)	0.03 (0.41)			
p-value of treatment by race subgroup interaction:						0.069

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, race subgroup and interaction of race subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-5 (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline HbA1C category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline HbA1C category ≤ 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	875	5.18 (0.16)	0.19 (0.11)	0.02 (0.15)	(-0.28 , 0.32)	0.907
Glimepiride + metformin	831	5.17 (0.16)	0.17 (0.12)			
Subgroup: baseline HbA1C category > 8%						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	111	5.12 (0.46)	-0.24 (0.30)	-0.17 (0.41)	(-0.98 , 0.64)	0.684
Glimepiride + metformin	125	4.68 (0.37)	-0.07 (0.29)			
p-value of treatment by baseline HbA1C category subgroup interaction:						0.673

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline HbA1C category subgroup and interaction of baseline HbA1C category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-6 (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	410	4.57 (0.22)	-0.02 (0.16)	0.06 (0.22)	(-0.38 , 0.50)	0.795
Glimepiride + metformin	395	4.61 (0.22)	-0.07 (0.16)			
Subgroup: baseline BMI category >= 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	574	5.61 (0.20)	0.26 (0.14)	-0.04 (0.19)	(-0.41 , 0.33)	0.844
Glimepiride + metformin	559	5.46 (0.20)	0.30 (0.14)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.745

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-7 (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup
Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI category < 35kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	730	4.95 (0.17)	0.06 (0.12)	0.01 (0.17)	(-0.32 , 0.34)	0.941
Glimepiride + metformin	701	4.88 (0.17)	0.05 (0.13)			
Subgroup: baseline BMI category ≥35 kg/m ²						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	254	5.82 (0.31)	0.38 (0.20)	-0.02 (0.28)	(-0.57 , 0.54)	0.957
Glimepiride + metformin	253	5.74 (0.29)	0.39 (0.21)			
p-value of treatment by baseline BMI category subgroup interaction:						0.933

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

CLAF237A2308

Table 23-8 (Page 1 of 1)

ANCOVA results for change in DSC-r perceived burden from Week 52 to Week 104 endpoint by baseline BMI category subgroup Intent-to-treat population

Treatment	n	Week 52 mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Subgroup: baseline BMI < 30kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	410	4.57 (0.22)	-0.02 (0.16)	0.06 (0.22)	(-0.38 , 0.50)	0.794
Glimepiride + metformin	395	4.61 (0.22)	-0.07 (0.16)			
Subgroup: baseline BMI >= 30 and < 35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	320	5.45 (0.26)	0.16 (0.18)	-0.05 (0.25)	(-0.55 , 0.45)	0.847
Glimepiride + metformin	306	5.24 (0.27)	0.21 (0.19)			
Subgroup: baseline BMI >=35 kg/m2						
Vildagliptin 50mg bid + metformin	254	5.82 (0.31)	0.38 (0.20)	-0.02 (0.28)	(-0.57 , 0.54)	0.954
Glimepiride + metformin	253	5.74 (0.29)	0.40 (0.21)			
p-value of treatment by baseline BMI subgroup interaction:						0.948

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.
 n is the number of patients with observations at both Week 52 and Week 104 endpoint.
 Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, Week 52 assessment, pooled center, baseline BMI category subgroup and interaction of baseline BMI category subgroup by treatment.

Endpunkt Hypoglykämien

CLAF237A2308

Table 4-2 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population - patients < 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1154(100.0)	1129(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	10(0.9)	58(5.1)	0.17(0.09, 0.33)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	10(0.9)	57(5.0)	0.17(0.09, 0.33)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, age subgroup and pooled center as factors and treatment*age subgroup interactions. This p-value measures the effect of age subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-2 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients < 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	8(0.7)	55(4.9)	0.14(0.07, 0.30)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	8(0.7)	56(5.0)	0.14(0.07, 0.29)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	7(0.6)	41(3.6)	0.17(0.08, 0.37)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	3(0.3)	16(1.4)	0.18(0.05, 0.63)	0.0023
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by age subgroup (<65, >=65 years) interaction: 0.4062

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, age subgroup and pooled center as factors and treatment*age subgroup interactions. This p-value measures the effect of age subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-3 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population - patients \geq 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	385(100.0)	391(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	2(0.5)	22(5.6)	0.09(0.02, 0.39)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	1(0.3)	22(5.6)	0.05(0.01, 0.34)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.3)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.3)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-3 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population - patients >= 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	1(0.3)	22(5.6)	0.05(0.01, 0.34)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	2(0.5)	22(5.6)	0.09(0.02, 0.39)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	2(0.5)	12(3.1)	0.17(0.04, 0.75)	0.0077
Number of patients with moderate hypoglycemia	0(0.0)	10(2.6)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-4 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Male patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	815(100.0)	815(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	3(0.4)	39(4.8)	0.08(0.02, 0.25)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	3(0.4)	39(4.8)	0.08(0.02, 0.25)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, gender subgroup and pooled center as factors and treatment*gender subgroup interactions. This p-value measures the effect of gender subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-4 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Male patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	2(0.2)	38(4.7)	0.05(0.01, 0.22)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	2(0.2)	38(4.7)	0.05(0.01, 0.22)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	3(0.4)	25(3.1)	0.12(0.04, 0.40)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	0(0.0)	14(1.7)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by gender subgroup (Male, Female) interaction: 0.1755

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, gender subgroup and pooled center as factors and treatment*gender subgroup interactions. This p-value measures the effect of gender subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-5 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Female patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	724(100.0)	705(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	9(1.2)	41(5.8)	0.21(0.10, 0.44)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	8(1.1)	40(5.7)	0.19(0.09, 0.41)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	0.97(0.06,15.54)	0.9850
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	0.97(0.06,15.54)	0.9850
Number of Patients with significant hypoglycemia	7(1.0)	39(5.5)	0.17(0.08, 0.39)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-5 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Female patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	8(1.1)	40(5.7)	0.19(0.09, 0.41)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	6(0.8)	28(4.0)	0.21(0.09, 0.50)	0.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	3(0.4)	12(1.7)	0.24(0.07, 0.86)	0.0170
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-6 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Asian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	43(100.0)	44(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	0(0.0)	1(2.3)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	0(0.0)	1(2.3)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, race subgroup and pooled center as factors and treatment*race subgroup interactions. This p-value measures the effect of race subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-6 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Asian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	0(0.0)	1(2.3)	Not Applicable	Not Applicable
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	0(0.0)	1(2.3)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with mild hypoglycemia	0(0.0)	1(2.3)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with moderate hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by race subgroup (Asian, Caucasian, Other) interaction: 0.8119

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, race subgroup and pooled center as factors and treatment*race subgroup interactions. This p-value measures the effect of race subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-7 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Caucasian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1343(100.0)	1311(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	8(0.6)	69(5.3)	0.11(0.05, 0.23)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	7(0.5)	68(5.2)	0.10(0.05, 0.22)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	0.98(0.06,15.59)	0.9864
Number of patients with suspected grade 2 hypglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	0.98(0.06,15.59)	0.9864
Number of Patients with significant hypoglycemia	5(0.4)	67(5.1)	0.07(0.03, 0.18)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-7 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – Caucasian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	6(0.4)	68(5.2)	0.09(0.04, 0.20)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	6(0.4)	48(3.7)	0.12(0.05, 0.28)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	2(0.1)	20(1.5)	0.10(0.02, 0.42)	0.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-8 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients other than Asian and Caucasian

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	153(100.0)	165(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	4(2.6)	10(6.1)	0.43(0.14, 1.35)	0.1351
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	4(2.6)	10(6.1)	0.43(0.14, 1.35)	0.1351
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of Patients with significant hypoglycemia	4(2.6)	9(5.5)	0.48(0.15, 1.52)	0.2020

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-8 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients other than Asian and Caucasian

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	4(2.6)	9(5.5)	0.48(0.15, 1.52)	0.2020
Number of patients with mild hypoglycemia	3(2.0)	4(2.4)	0.81(0.18, 3.56)	0.7787
Number of patients with moderate hypoglycemia	1(0.7)	6(3.6)	0.18(0.02, 1.48)	0.0705
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-9 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline hba1c <= 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1333(100.0)	1307(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	11(0.8)	72(5.5)	0.15(0.08, 0.28)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	10(0.8)	71(5.4)	0.14(0.07, 0.27)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	0.98(0.06,15.66)	0.9889
Number of patients with suspected grade 2 hypglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	0.98(0.06,15.66)	0.9889

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, hba1c subgroup and pooled center as factors and treatment*hba1c subgroup interactions. This p-value measures the effect of hba1c subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-9 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline hba1c <= 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	8(0.6)	69(5.3)	0.11(0.05, 0.24)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	9(0.7)	70(5.4)	0.13(0.06, 0.25)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	8(0.6)	47(3.6)	0.17(0.08, 0.35)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	3(0.2)	24(1.8)	0.12(0.04, 0.41)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by hba1c subgroup (<=8%, >8%) interaction: 0.8311

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, hba1c subgroup and pooled center as factors and treatment*hba1c subgroup interactions. This p-value measures the effect of hba1c subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-10 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline hb1ac > 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	206(100.0)	213(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	1(0.5)	8(3.8)	0.13(0.02, 1.02)	0.0211
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	1(0.5)	8(3.8)	0.13(0.02, 1.02)	0.0211
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of Patients with significant hypoglycemia	1(0.5)	8(3.8)	0.13(0.02, 1.02)	0.0211

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-10 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline hba1c > 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	1(0.5)	8(3.8)	0.13(0.02, 1.02)	0.0211
Number of patients with mild hypoglycemia	1(0.5)	6(2.8)	0.17(0.02, 1.42)	0.0630
Number of patients with moderate hypoglycemia	0(0.0)	2(0.9)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-11 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI < 30 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	617(100.0)	633(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	9(1.5)	40(6.3)	0.23(0.11, 0.47)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	9(1.5)	40(6.3)	0.23(0.11, 0.47)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, bmi subgroup and pooled center as factors and treatment*bmi subgroup interactions. This p-value measures the effect of bmi subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-11 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI < 30 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	7(1.1)	39(6.2)	0.18(0.08, 0.41)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	7(1.1)	39(6.2)	0.18(0.08, 0.41)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	7(1.1)	24(3.8)	0.30(0.13, 0.69)	0.0025
Number of patients with moderate hypoglycemia	2(0.3)	16(2.5)	0.13(0.03, 0.56)	0.0011
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by bmi subgroup (<30, >=30 kg/m2) interaction: 0.1207

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, bmi subgroup and pooled center as factors and treatment*bmi subgroup interactions. This p-value measures the effect of bmi subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-12 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI >= 30 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	917(100.0)	880(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	3(0.3)	40(4.5)	0.07(0.02, 0.23)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	2(0.2)	39(4.4)	0.05(0.01, 0.20)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	0.96(0.06,15.32)	0.9768
Number of patients with suspected grade 2 hypglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	0.96(0.06,15.32)	0.9768
Number of Patients with significant hypoglycemia	2(0.2)	38(4.3)	0.05(0.01, 0.21)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-12 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI \geq 30 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	3(0.3)	39(4.4)	0.07(0.02, 0.24)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	2(0.2)	29(3.3)	0.07(0.02, 0.28)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	1(0.1)	10(1.1)	0.10(0.01, 0.75)	0.0053
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-13 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI < 35 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1110(100.0)	1125(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	11(1.0)	63(5.6)	0.18(0.09, 0.33)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	10(0.9)	62(5.5)	0.16(0.08, 0.32)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	1.01(0.06,16.18)	0.9924
Number of patients with suspected grade 2 hypglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.1)	1(0.1)	1.01(0.06,16.18)	0.9924

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, bmi subgroup and pooled center as factors and treatment*bmi subgroup interactions. This p-value measures the effect of bmi subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-13 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI < 35 kg/m2

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with significant hypoglycemia	8(0.7)	61(5.4)	0.13(0.06, 0.28)	<.0001
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	9(0.8)	62(5.5)	0.15(0.07, 0.29)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	8(0.7)	41(3.6)	0.20(0.09, 0.42)	<.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	3(0.3)	21(1.9)	0.14(0.04, 0.48)	0.0003
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	1(0.1)	Not Applicable	Not Applicable

[1] p-value of treatment by bmi subgroup (<35, >=35 kg/m2) interaction: 0.2889

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, bmi subgroup and pooled center as factors and treatment*bmi subgroup interactions. This p-value measures the effect of bmi subgroup on response for patients with >= 1 hypoglycemic event after 52 weeks of treatment.

CLAF237A2308

Table 4-14 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI \geq 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	424(100.0)	388(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	1(0.2)	17(4.4)	0.05(0.01, 0.40)	0.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	1(0.2)	17(4.4)	0.05(0.01, 0.40)	0.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of Patients with significant hypoglycemia	1(0.2)	16(4.1)	0.06(0.01, 0.43)	0.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-14 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment
 during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI \geq 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	1(0.2)	16(4.1)	0.06(0.01, 0.43)	0.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	1(0.2)	12(3.1)	0.08(0.01, 0.58)	0.0012
Number of patients with moderate hypoglycemia	0(0.0)	5(1.3)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-15 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population – patients with baseline BMI ≥ 30 and < 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	493(100.0)	492(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	2(0.4)	23(4.7)	0.09(0.02, 0.37)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	1(0.2)	22(4.5)	0.05(0.01, 0.34)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	1(0.2)	1(0.2)	1.00(0.06,15.91)	0.9989
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	0(0.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	1(0.2)	1(0.2)	1.00(0.06,15.91)	0.9989
Number of Patients with significant hypoglycemia	1(0.2)	22(4.5)	0.05(0.01, 0.34)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 4-15 (Page 2 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population - patients with baseline BMI \geq 30 and $<$ 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	2(0.4)	23(4.7)	0.09(0.02, 0.37)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	1(0.2)	17(3.5)	0.06(0.01, 0.44)	0.0001
Number of patients with moderate hypoglycemia	1(0.2)	5(1.0)	0.20(0.02, 1.70)	0.1011
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	1(0.2)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

CLAF237A2308

Table 6-2 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population – patients < 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1165(100.00)	1151(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	635(54.51)	630(54.74)	1.00(0.92, 1.07)	0.9121
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	70(6.01)	63(5.47)	1.10(0.79, 1.53)	0.5801
Number of Patients who discontinued due to AE	27(2.32)	22(1.91)	1.21(0.69, 2.12)	0.4971
Death	2(0.17)	2(0.17)	0.99(0.14, 7.00)	0.9903

[1] p-value of treatment by age subgroup (<65, >=65 years) interaction: 0.8336

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, age subgroup and pooled center as factors and treatment*age subgroup interactions. This p-value measures the effect of age subgroup on response for patients with >= 1 adverse event after 52 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-3 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population - patients \geq 65 years old

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	388(100.00)	395(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	188(48.45)	195(49.37)	0.98(0.85, 1.13)	0.7983
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	32(8.25)	34(8.61)	0.96(0.60, 1.52)	0.8562
Number of Patients who discontinued due to AE	15(3.87)	9(2.28)	1.70(0.75, 3.83)	0.1979
Death	2(0.52)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-4 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population - Male patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	823(100.00)	830(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	423(51.40)	466(56.14)	0.92(0.84, 1.00)	0.0530
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	60(7.29)	57(6.87)	1.06(0.75, 1.51)	0.7375
Number of Patients who discontinued due to AE	20(2.43)	21(2.53)	0.96(0.52, 1.76)	0.8961
Death	2(0.24)	2(0.24)	1.01(0.14, 7.14)	0.9932

[1] p-value of treatment by gender subgroup (Male, Female) interaction: 0.0599

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, gender subgroup and pooled center as factors and treatment*gender subgroup interactions. This p-value measures the effect of gender subgroup on response for patients with >= 1 adverse event after 52 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
 NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-5 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population - Female patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	730(100.00)	716(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	400(54.79)	359(50.14)	1.09(0.99, 1.21)	0.0765
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	42(5.75)	40(5.59)	1.03(0.68, 1.57)	0.8910
Number of Patients who discontinued due to AE	22(3.01)	10(1.40)	2.16(1.03, 4.52)	0.0367
Death	2(0.27)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-6 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population - Asian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	43(100.00)	46(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	27(62.79)	30(65.22)	0.96(0.70, 1.32)	0.8126
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	2(4.65)	2(4.35)	1.07(0.16, 7.26)	0.9453
Number of Patients who discontinued due to AE	2(4.65)	1(2.17)	2.14(0.20,22.75)	0.5199

[1] p-value of treatment by race subgroup interaction: 0.9679

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, race subgroup and pooled center as factors and treatment*race subgroup interactions. This p-value measures the effect of race subgroup on response for patients with ≥ 1 adverse event after 52 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-7 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population - Caucasian patients

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1356(100.00)	1333(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	701(51.70)	693(51.99)	0.99(0.92, 1.07)	0.8797
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	91(6.71)	87(6.53)	1.03(0.77, 1.37)	0.8476
Number of Patients who discontinued due to AE	36(2.65)	28(2.10)	1.26(0.78, 2.06)	0.3458
Death	0(0.00)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-8 (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population - patients other than Asian and Caucasian

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	154(100.00)	167(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	95(61.69)	102(61.08)	1.01(0.85, 1.20)	0.9108
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	9(5.84)	8(4.79)	1.22(0.48, 3.08)	0.6741
Number of Patients who discontinued due to AE	4(2.60)	2(1.20)	2.17(0.40,11.67)	0.3556

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-9 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population – patients with baseline hba1c <= 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1345(100.00)	1333(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	712(52.94)	704(52.81)	1.00(0.93, 1.08)	0.9489
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	85(6.32)	87(6.53)	0.97(0.73, 1.29)	0.8272
Number of Patients who discontinued due to AE	33(2.45)	25(1.88)	1.31(0.78, 2.19)	0.3043
Death	2(0.15)	2(0.15)	0.99(0.14, 7.03)	0.9928

[1] p-value of treatment by hba1c subgroup (<=8%, >8%) interaction: 0.7850

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, hba1c subgroup and pooled center as factors and treatment*hba1c subgroup interactions. This p-value measures the effect of hba1c subgroup on response for patients with >= 1 adverse event after 52 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-10 (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population – patients with baseline hbA1c > 8%

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	208(100.00)	213(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	111(53.37)	121(56.81)	0.94(0.79, 1.12)	0.4783
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	17(8.17)	10(4.69)	1.74(0.82, 3.71)	0.1458
Number of Patients who discontinued due to AE	9(4.33)	6(2.82)	1.54(0.56, 4.24)	0.4039
Death	2(0.96)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-11 (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population - patients with baseline BMI < 30 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	623(100.00)	646(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	334(53.61)	343(53.10)	1.01(0.91, 1.12)	0.8540
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	42(6.74)	41(6.35)	1.06(0.70, 1.61)	0.7762
Number of Patients who discontinued due to AE	17(2.73)	12(1.86)	1.47(0.71, 3.05)	0.2994
Death	1(0.16)	2(0.31)	0.52(0.05, 5.70)	0.5847

[1] p-value of treatment by bmi subgroup (<30, >=30 kg/m²) interaction: 0.8106

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, BMI subgroup and pooled center as factors and treatment*BMI subgroup interactions. This p-value measures the effect of BMI subgroup on response for patients with >= 1 adverse event after 52 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-12 (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population - patients with baseline BMI \geq 30 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	925(100.00)	893(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	486(52.54)	479(53.64)	0.98(0.90, 1.07)	0.6389
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	60(6.49)	55(6.16)	1.05(0.74, 1.50)	0.7744
Number of Patients who discontinued due to AE	25(2.70)	19(2.13)	1.27(0.70, 2.29)	0.4252
Death	3(0.32)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-13 (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
Safety population - patients with baseline BMI < 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	1119(100.00)	1144(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	601(53.71)	602(52.62)	1.02(0.94, 1.10)	0.6047
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	77(6.88)	67(5.86)	1.17(0.86, 1.61)	0.3183
Number of Patients who discontinued due to AE	28(2.50)	26(2.27)	1.10(0.65, 1.87)	0.7207
Death	2(0.18)	2(0.17)	1.02(0.14, 7.25)	0.9824

[1] p-value of treatment by bmi subgroup (<35, >=35 kg/m²) interaction: 0.4716

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- [1] p-value is from a logistic regression model with treatment, BMI subgroup and pooled center as factors and treatment*BMI subgroup interactions. This p-value measures the effect of BMI subgroup on response for patients with >= 1 adverse event after 52 weeks of treatment.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-14 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period
 Safety population - patients with baseline BMI > 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	429(100.00)	395(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	219(51.05)	220(55.70)	0.92(0.81, 1.04)	0.1819
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	25(5.83)	29(7.34)	0.79(0.47, 1.33)	0.3805
Number of Patients who discontinued due to AE	14(3.26)	5(1.27)	2.58(0.94, 7.09)	0.0565
Death	2(0.47)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

CLAF237A2308

Table 6-15 (Page 1 of 1)

Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death after 52 weeks of treatment during the double-blind, randomized treatment period

Safety population - patients with baseline BMI \geq 30 and $<$ 35 kg/m²

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	496(100.00)	498(100.00)		
Number of Patients with adverse events (AE)	267(53.83)	259(52.01)	1.04(0.92, 1.16)	0.5651
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	35(7.06)	26(5.22)	1.35(0.83, 2.21)	0.2282
Number of Patients who discontinued due to AE	11(2.22)	14(2.81)	0.79(0.36, 1.72)	0.5504
Death	1(0.20)	0(0.00)	NA	NA

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.
- NA = Not applicable.

Analysen nach 104 Woche für die Subgruppe der Patienten mit konstanter Glimpirid-Dosis von 2 mg

Endpunkt HbA1c

CLAF237A2308

Table 25-1 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in HbA1C (%) from baseline to Week 104 endpoint
 Intent-to-treat population – patients with constant glimepiride dose of 2mg over study period

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Vildagliptin 50mg bid + metformin	253	7.05 (0.03)	-0.30 (0.05)	0.06 (0.05)	(-0.04 , 0.16)	0.229
Glimepiride + metformin	390	7.01 (0.03)	-0.36 (0.04)			

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment and pooled center.

Endpunkt Körpergewicht

CLAF237A2308

Table 30-1 (Page 1 of 1)
 ANCOVA results for change in body weight (kg) from baseline to Week 104 endpoint
 Intent-to-treat population – patients with constant glimepiride dose of 2mg over study period

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean Difference to Glimepiride + metformin (SE)	95% CI	p-value
Vildagliptin 50mg bid + metformin	263	87.22 (0.99)	-0.64 (0.29)	-1.11 (0.32)	(-1.75 , -0.48)	<0.001
Glimepiride + metformin	417	85.75 (0.82)	0.47 (0.24)			

Week 104 endpoint is the final available post-randomization assessment before the start of rescue medication and up to Week 104 visit (Visit 14) inclusive.

n is the number of patients with observations at both baseline and Week 104 endpoint.

Adjusted means and the associated standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values (if applicable) were from an ANCOVA model containing terms for treatment, baseline assessment and pooled center.

Endpunkt Hypoglykämien

CLAF237A2308

Table 26-1 (Page 1 of 2)
 Number (%) of patients with hypoglycemic events during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population - patients with constant glimepiride dose of 2mg over study period

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	263(100.0)	417(100.0)		
Number of patients with any hypoglycemia	11(4.2)	100(24.0)	0.17(0.10, 0.32)	<.0001
Number of patients with grade 1 hypoglycemia	11(4.2)	97(23.3)	0.18(0.10, 0.33)	<.0001
Number of patients with grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	3(0.7)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with suspected grade 2 hypoglycemia	0(0.0)	1(0.2)	Not Applicable	Not Applicable
Number of patients with serious hypoglycemia	0(0.0)	4(1.0)	Not Applicable	Not Applicable
Number of Patients with significant hypoglycemia	10(3.8)	90(21.6)	0.18(0.09, 0.33)	<.0001

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 26-1 (Page 2 of 2)

Number (%) of patients with hypoglycemic events during the double-blind, randomized treatment period
Intent-to-treat population - patients with constant glimepiride dose of 2mg over study period

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
Number of Patients with serious or significant hypoglycemia	10(3.8)	93(22.3)	0.17(0.09, 0.32)	<.0001
Number of patients with mild hypoglycemia	10(3.8)	47(11.3)	0.34(0.17, 0.66)	0.0006
Number of patients with moderate hypoglycemia	1(0.4)	49(11.8)	0.03(0.00, 0.23)	<.0001
Number of patients with severe hypoglycemia	0(0.0)	4(1.0)	Not Applicable	Not Applicable

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.
- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Intent-to-treat Population. RR = Relative Risk.

CLAF237A2308

Table 28-1 (Page 1 of 1)
 Number of hypoglycemic events during the double-blind, randomized treatment period
 Intent-to-treat population - patients with constant glimepiride dose of 2mg over study period

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin N=263	Glimepiride + Metformin N=417	Total N=680
Total number of hypoglycemia events	12	309	321
Total number of hypoglycemia events by grade			
Grade 1	12	305	317
Grade 2	0	3	3
Suspected grade 2	0	1	1
Serious hypoglycemia	0	4	4
Significant hypoglycemia	11	273	284
Total number of hypoglycemia events by severity			
Mild	10	193	203
Moderate	2	112	114
Severe	0	4	4

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- Serious hypoglycemic events are grade 2 or suspected grade 2 events.
- Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.
- Since each event may have more than one symptoms, the event is reported using the symptom with the maximum severity.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

CLAF237A2308

Table 27-1 (Page 1 of 1)
 Number (%) of patients with AEs/SAEs/AEs leading to discontinuation or death during the double-blind,
 randomized treatment period
 Safety population - patients with constant glimepiride dose of 2mg over study period

	Vildagliptin 50mg bid + Metformin n(%)	Glimepiride + Metformin n(%)	RR (95% CI)	p-Value
N	277 (100.0)	443 (100.0)		
Number of Patients with adverse events (AE)	206 (74.4)	363 (81.9)	0.91 (0.84,0.98)	0.0152
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	36 (13.0)	61 (13.8)	0.94 (0.64,1.39)	0.7676
Number of Patients who discontinued due to AE	37 (13.4)	90 (20.3)	0.66 (0.46,0.93)	0.0172
Death	1 (0.4)	1 (0.2)	1.60 (0.10,25.46)	0.7374

- RR, 95% CI and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel method.

- CI = Confidence Interval. N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk.

Analyse Time Lag zwischen Hypoglykämie und vorhergehendem Dosistitrationsschritt

CLAF237A2308

Table 40-1 (Page 1 of 1)
Time lag between last titration and occurrence of hypoglycemic event in days by last titration
Intent-to-treat population – patients with hypos only (overall)

	Vildagliptin 50mg bid + metformin	Glimepiride + metformin
N	35	279
Total number of hypo events counted (n)	40	326
Time lag(days)		
Mean	233.0	120.1
Median	91.0	58.0
SD	252.25	154.95
Min	3.0	0.0
Max	849.0	806.0
25%-Percentile	27.0	20.0
75%-Percentile	406.5	147.0

Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.

Anhang 4-I: Ergebnisse zu Analysen zur Studie LAF237A23135, die nicht im Text dargestellt wurden

- Subgruppenanalysen (BMI < 30; 30 ≤ BMI < 35; BMI ≥ 35) nach 104 Wochen: Endpunkte HbA1c, Körpergewicht, Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse

Subgruppenanalysen (BMI < 30; 30 ≤ BMI < 35; BMI ≥ 35) nach 104 Wochen: Endpunkte HbA1c, Körpergewicht, Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt HbA1c

Tabelle LAF237A23135-6: Subgruppenanalyse für BMI (3) – ANCOVA-Ergebnisse für Änderung des HbA1c nach 24 Wochen (FAS)

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean difference (SE)	95% CI	p-Value
Subgroup: BMI < 30						
Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin	74	8.77 (0.11)	-1 (0.12)	-0.68 (0.16)	(-0.99, -0.37)	<0.001
Placebo + Insulin + Metformin	77	8.77 (0.1)	-0.32 (0.12)			
Subgroup: 30 ≤ BMI < 35						
Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin	42	8.83 (0.15)	-1.19 (0.16)	-0.96 (0.22)	(-1.39, -0.53)	<0.001
Placebo + Insulin + Metformin	37	8.87 (0.15)	-0.23 (0.17)			
Subgroup: BMI ≥ 35						
Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin	17	8.71 (0.22)	-0.38 (0.24)	0.3 (0.32)	(-0.33, 0.93)	0.36
Placebo + Insulin + Metformin	20	8.81 (0.26)	-0.68 (0.23)			

p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.01

• n is the number of patients with observations at both baseline and endpoint.

• An ANCOVA model is fitted to the change from baseline values, with baseline value as a covariate, with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction.

CI = Confidence Interval, SE = Standard Error

Endpunkt Körpergewicht

Tabelle LAF237A23135-15: Subgruppenanalyse für BMI (3) – ANCOVA-Ergebnisse für Änderung des Körpergewichtes nach 24 Wochen (FAS)

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Mean difference (SE)	95% CI	p-Value
Subgroup: BMI < 30						
Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin	74	68.61 (1.16)	-0.02 (0.32)	0.7 (0.39)	(-0.06, 1.47)	0.07
Placebo + Insulin + Metformin	77	71.61 (1.42)	-0.72 (0.3)			
Subgroup: 30 ≤ BMI < 35						
Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin	43	89.33 (1.64)	0.24 (0.4)	0.69 (0.54)	(-0.36, 1.75)	0.20
Placebo + Insulin + Metformin	37	90.22 (2.19)	-0.45 (0.42)			
Subgroup: BMI ≥ 35						
Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin	17	103.88 (3.6)	0.84 (0.66)	1.55 (0.79)	(0, 3.1)	0.05
Placebo + Insulin + Metformin	20	102.25 (2.92)	-0.72 (0.61)			

p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.61

- n is the number of patients with observations at both baseline and endpoint.

- An ANCOVA model is fitted to the change from baseline values, with baseline value as a covariate, with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction.

CI = Confidence Interval, SE = Standard Error

Endpunkt Hypoglykämien

Tabelle LAF237A23135-24: Subgruppenanalyse nach BMI (1) (Subgruppe: BMI<30) - Anzahl hypoglykämischer Ereignisse / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 24 Wochen (FAS)

	Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin n(%)	Placebo + Insulin + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	75 (100.0)	77 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	25 (0.0)	12 (0.0)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	8 (10.7)	7 (9.1)	1.17 [0.45; 3.07]	0.75
Number of patients with 1 hypoglycemic event	5 (6.7)	4 (5.2)	1.28 [0.36; 4.58]	0.70
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	3 (4.0)	3 (3.9)	1.03 [0.21; 4.94]	0.97
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	8 (10.7)	6 (7.8)	1.37 [0.5; 3.76]	0.54
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	1 (1.3)	1 (1.3)	1.03 [0.07; 16.17]	0.98
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	8 (10.7)	6 (7.8)	1.37 [0.5; 3.76]	0.54
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Severe hypoglycemic events	1 (1.3)	1 (1.3)	1.03 [0.07; 16.17]	0.98

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.98

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- RR 95% CI: normal approximation.
- A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.
- Interaction is based on the following subgroup definition: BMI <30, 30 <= BMI < 35, BMI > =35.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in FAS, RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction. This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with >=1 hypoglycemic event.

Tabelle LAF237A23135-25: Subgruppenanalyse nach BMI (1) (Subgruppe: BMI \geq 30) - Anzahl hypoglykämischer Ereignisse / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 24 Wochen (FAS)

	Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin n(%)	Placebo + Insulin + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	61 (100.0)	58 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	17 (0.0)	19 (0.0)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	2 (3.3)	4 (6.9)	0.48 [0.09; 2.52]	0.39
Number of patients with 1 hypoglycemic event	0 (0.0)	1 (1.7)		
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	2 (3.3)	3 (5.2)	0.63 [0.11; 3.64]	0.61
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	2 (3.3)	4 (6.9)	0.48 [0.09; 2.52]	0.39
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	1 (1.7)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	2 (3.3)	4 (6.9)	0.48 [0.09; 2.52]	0.39
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Severe hypoglycemic events	0 (0.0)	1 (1.7)		

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.98

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.

- RR 95% CI: normal approximation.

- A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.

- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.

- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.

- Interaction is based on the following subgroup definition: BMI <30, 30 <= BMI < 35, BMI > =35.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in FAS, RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction.

This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with \geq 1 hypoglycemic event.

Tabelle LAF237A23135-26: Subgruppenanalyse nach BMI (2) (Subgruppe: BMI<35) - Anzahl hypoglykämischer Ereignisse / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 24 Wochen (FAS)

	Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin n(%)	Placebo + Insulin + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	119 (100.0)	114 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	42 (0.0)	25 (0.0)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	10 (8.4)	9 (7.9)	1.06 [0.45; 2.51]	0.89
Number of patients with 1 hypoglycemic event	5 (4.2)	4 (3.5)	1.20 [0.33; 4.36]	0.78
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	5 (4.2)	5 (4.4)	0.96 [0.29; 3.23]	0.95
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	10 (8.4)	8 (7.0)	1.20 [0.49; 2.93]	0.69
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	1 (0.8)	1 (0.9)	0.96 [0.06; 15.17]	0.98
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	10 (8.4)	8 (7.0)	1.20 [0.49; 2.93]	0.69
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Severe hypoglycemic events	1 (0.8)	1 (0.9)	0.96 [0.06; 15.17]	0.98

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.98

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
 - RR 95% CI: normal approximation.
 - A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.
 - A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.
 - A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.
 - Interaction is based on the following subgroup definition: BMI <30, 30 <= BMI < 35, BMI > =35.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in FAS. RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction.
 This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with >=1 hypoglycemic event.

Tabelle LAF237A23135-27: Subgruppenanalyse nach BMI (2) (Subgruppe: BMI \geq 35) - Anzahl hypoglykämischer Ereignisse / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 24 Wochen (FAS)

	Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin n(%)	Placebo + Insulin + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	17 (100.0)	21 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	0 (0.0)	6 (0.0)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	0 (0.0)	2 (9.5)		
Number of patients with 1 hypoglycemic event	0 (0.0)	1 (4.8)		
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	0 (0.0)	1 (4.8)		
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	0 (0.0)	2 (9.5)		
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	1 (4.8)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	0 (0.0)	2 (9.5)		
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Severe hypoglycemic events	0 (0.0)	1 (4.8)		

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.98

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- RR 95% CI: normal approximation.
- A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.
- Interaction is based on the following subgroup definition: BMI <30, 30 <= BMI < 35, BMI > =35.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in FAS, RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction. This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with \geq 1 hypoglycemic event.

Tabelle LAF237A23135-28: Subgruppenanalyse nach BMI (3) (Subgruppe: BMI<30) - Anzahl hypoglykämischer Ereignisse / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 24 Wochen (FAS)

	Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin n(%)	Placebo + Insulin + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	75 (100.0)	77 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	25 (0.0)	12 (0.0)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	8 (10.7)	7 (9.1)	1.17 [0.45; 3.07]	0.75
Number of patients with 1 hypoglycemic event	5 (6.7)	4 (5.2)	1.28 [0.36; 4.58]	0.70
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	3 (4.0)	3 (3.9)	1.03 [0.21; 4.94]	0.97
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	8 (10.7)	6 (7.8)	1.37 [0.5; 3.76]	0.54
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	1 (1.3)	1 (1.3)	1.03 [0.07; 16.17]	0.98
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	8 (10.7)	6 (7.8)	1.37 [0.5; 3.76]	0.54
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Severe hypoglycemic events	1 (1.3)	1 (1.3)	1.03 [0.07; 16.17]	0.98

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.98

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- RR 95% CI: normal approximation.
- A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in FAS, RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction. This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with ≥ 1 hypoglycemic event.

Tabelle LAF237A23135-29: Subgruppenanalyse nach BMI (3) (Subgruppe: $30 \leq \text{BMI} < 35$) - Anzahl hypoglykämischer Ereignisse / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 24 Wochen (FAS)

	Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin n(%)	Placebo + Insulin + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	44 (100.0)	37 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	17 (0.0)	13 (0.0)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	2 (4.5)	2 (5.4)	0.84 [0.12; 5.68]	0.86
Number of patients with 1 hypoglycemic event	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	2 (4.5)	2 (5.4)	0.84 [0.12; 5.68]	0.86
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	2 (4.5)	2 (5.4)	0.84 [0.12; 5.68]	0.86
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	2 (4.5)	2 (5.4)	0.84 [0.12; 5.68]	0.86
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Severe hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.98

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- RR 95% CI: normal approximation.
- A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in FAS, RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction. This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with ≥ 1 hypoglycemic event.

Tabelle LAF237A23135-30: Subgruppenanalyse nach BMI (3) (Subgruppe: BMI \geq 35) - Anzahl hypoglykämischer Ereignisse / Anzahl Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen nach 24 Wochen (FAS)

	Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin n(%)	Placebo + Insulin + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
N	17 (100.0)	21 (100.0)		
Number of hypoglycemic events	0 (0.0)	6 (0.0)		
Number of patients with at least one hypoglycemic event	0 (0.0)	2 (9.5)		
Number of patients with 1 hypoglycemic event	0 (0.0)	1 (4.8)		
Number of patients with more than 1 hypoglycemic event	0 (0.0)	1 (4.8)		
Number of patients with Grade 1 hypoglycemic events	0 (0.0)	2 (9.5)		
Number of patients with Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Suspected Grade 2 hypoglycemic events	0 (0.0)	1 (4.8)		
Number of patients with Mild hypoglycemic events	0 (0.0)	2 (9.5)		
Number of patients with Moderate hypoglycemic events	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of patients with Severe hypoglycemic events	0 (0.0)	1 (4.8)		

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.98

- Table includes hypoglycemic events prior to start of rescue medication.
- RR 95% CI: normal approximation.
- A patient with multiple severity ratings for a specific hypoglycemic event is only counted under the maximum severity rating.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same grade is only counted once in the grade category.
- A patient with multiple occurrences of hypoglycemic events under the same severity category is only counted once in the severity category.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in FAS, RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction. This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with \geq 1 hypoglycemic event.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle LAF237A23135-41: Subgruppenanalyse nach BMI(3) - Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach 24 Wochen (Sicherheitspopulation)

	Vildagliptin 50mg bid + Insulin + Metformin n(%)	Placebo + Insulin + Metformin n(%)	RR [95% CI]	p-Value
Subgroup: BMI < 30				
N	77 (100.0)	78 (100.0)		
Number of Patients with adverse events (AE)	54 (70.1)	41 (52.6)	1.33 [1.03; 1.72]	0.03
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	3 (3.9)	4 (5.1)	0.76 [0.18; 3.28]	0.71
Number of Patients who discontinued due to AE	4 (5.2)	1 (1.3)	4.05 [0.46; 35.42]	0.21
Number of deaths	0 (0.0)	0 (0.0)		
Subgroup: 30 <= BMI < 35				
N	44 (100.0)	37 (100.0)		
Number of Patients with adverse events (AE)	24 (54.5)	19 (51.4)	1.06 [0.7; 1.6]	0.78
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	2 (4.5)	3 (8.1)	0.56 [0.1; 3.17]	0.51
Number of Patients who discontinued due to AE	2 (4.5)	3 (8.1)	0.56 [0.1; 3.17]	0.51
Number of deaths	0 (0.0)	0 (0.0)		
Subgroup: BMI >= 35				
N	17 (100.0)	22 (100.0)		
Number of Patients with adverse events (AE)	7 (41.2)	10 (45.5)	0.91 [0.44; 1.89]	0.80
Number of Patients with serious adverse event (SAE)	0 (0.0)	2 (9.1)		
Number of Patients who discontinued due to AE	0 (0.0)	1 (4.5)		
Number of deaths	0 (0.0)	1 (4.5)		

[1] p-Value Treatment * bmi3c - Interaction: 0.89

• RR 95% CI: normal approximation.

CI = Confidence Interval, N = Total Number of Patients in Safety Population. RR = Relative Risk

[1] p-value is from a logistic regression model with treatment, subgroup and pooled center as factors, and treatment*subgroup interaction. This p-value measures the effect of subgroup on response for patients with >=1 adverse event.