

IQWiG-Berichte – Nr.189

## **Addendum zum Auftrag A13-17 (Vildagliptin/Metformin)**

### **Addendum**

Auftrag: A13-31  
Version: 1.0  
Stand: 29.08.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A13-17 (Vildagliptin/Metformin)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

06.08.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-31

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Sebastian Werner
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Christoph Schürmann

**Schlagwörter:** Vildagliptin/Metformin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

**Keywords:** Vildagliptin/Metformin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                                      | Seite     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                                                     | <b>iv</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                                                   | <b>v</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                                                    | <b>vi</b> |
| <b>1 Hintergrund.....</b>                                                                                                                            | <b>1</b>  |
| <b>2 Bewertung.....</b>                                                                                                                              | <b>2</b>  |
| <b>3 Datenquellen für die bewertete Studie.....</b>                                                                                                  | <b>11</b> |
| <b>4 Literatur .....</b>                                                                                                                             | <b>12</b> |
| <b>Anhang A – Forest Plots der Subgruppenanalysen für das Merkmal<br/>Metformindosis, Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin .....</b> | <b>13</b> |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                           | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1: Verteilung der Patienten nach Metformindosis in der Studie LAF237A2308.....                                                                                                    | 2     |
| Tabelle 2: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:<br>Therapiestrategie Vildagliptin/Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus<br>Metformin (LAF237A2308) ..... | 3     |
| Tabelle 3: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie<br>Vildagliptin/Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin<br>(LAF237A2308).....    | 6     |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

|                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Verlauf der als schwerwiegend oder signifikant bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308) – Gesamtpopulation.....                                                           | 8  |
| Abbildung 2: Verlauf der als schwerwiegend oder signifikant bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308) – Patienten mit Metformindosis von 1700–3000 mg/Tag.....                          | 8  |
| Abbildung 3: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308, ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Gesamtpopulation.....                                                              | 9  |
| Abbildung 4: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308, ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Patienten mit Metformindosis von 1700–3000 mg/Tag.....                             | 9  |
| Abbildung 5: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....                                                   | 13 |
| Abbildung 6: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dL) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin ..... | 13 |
| Abbildung 7: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtrate SUE – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....                                                     | 14 |
| Abbildung 8: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Abbrüche wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....                                                  | 14 |
| Abbildung 9: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Symptomatik (DSC-r) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....                                                | 15 |
| Abbildung 10: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin .....                   | 15 |
| Abbildung 11: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 MCS) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin .....                   | 16 |

## Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------|
| CCV              | cardiovascular and cerebrovascular                               |
| DSC-r            | Diabetes Symptom Checklist revised                               |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| HbA1c            | glykosyliertes Hämoglobin                                        |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT              | intention to treat                                               |
| KI               | Konfidenzintervall                                               |
| MCS              | Mental Component Summary                                         |
| OR               | Odds Ratio                                                       |
| PCS              | Physical Component Summary                                       |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RCT              | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RR               | Relatives Risiko                                                 |
| SF-36            | Short Form (36) Health Survey                                    |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                           |
| UE               | unerwünschtes Ereignis                                           |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.08.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-17 (Nutzenbewertung der Fixkombination von Vildagliptin/Metformin) [1] beauftragt.

In der ursprünglichen Nutzenbewertung konnte die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Studie LAF237A2308 nicht für die Bewertung von Vildagliptin/Metformin herangezogen werden, da nicht ersichtlich war, wie viele Patienten die für die Fixkombination Vildagliptin/Metformin zulassungskonforme Metformindosis von  $\geq 1700$  mg/Tag erhalten hatten, und der pU nicht nachgewiesen hatte, dass die Ergebnisse der Studie von der verwendeten Metformindosis unabhängig sind.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Vildagliptin/Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Dabei handelt es sich um Auswertungen für die Teilpopulation der mit einer Metformindosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag behandelten Patienten der Studie LAF237A2308.

Der Auftrag des G-BA zur Bewertung der in der Stellungnahme des pU vorgelegten Daten lautet wie folgt: „Deshalb beauftragt der G-BA das IQWiG mit der Bewertung dieser in der Stellungnahme vorgelegten Daten.“

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die erweiterten Auswertungen zur Studie LAF237A2308 auftragsgemäß dargestellt und bewertet. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### Vorbemerkung

Die nachfolgende Bewertung dient ausschließlich der Klärung der Frage, ob die Daten der Gesamtpopulation der Studie LAF237A2308 für die Bewertung der Fixkombination Vildagliptin/Metformin herangezogen werden können oder ob Aussagen zur Fixkombination nur auf Basis der Daten der Teilpopulation mit einer Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag getroffen werden können. Nicht bewertet wird die Frage, ob die Studie LAF237A2308 für die Bewertung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet ist. Ausführungen hierzu finden sich in den Bewertungen A13-17 (Vildagliptin/Metformin) [1] und A13-16 (Vildagliptin) [2]) mit dem Ergebnis, dass die Studie LAF237A2308 aufgrund ihres Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin oder Vildagliptin/Metformin gegenüber einer alle Möglichkeiten der zulassungskonformen Anwendung ausschöpfenden Vergleichstherapie mit Glimepirid bzw. Glimepirid/Metformin geeignet ist.

### Bewertung

Die Verteilung der Patienten nach Metformindosis in der Studie LAF237A2308 ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Verteilung der Patienten nach Metformindosis in der Studie LAF237A2308

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Therapiestrategie<br/>Vildagliptin/Metformin<br/>N<sup>a</sup> = 1553</b> | <b>Therapiestrategie<br/>Glimepirid plus Metformin<br/>N<sup>a</sup> = 1546</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metformindosis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>n (%)</b>                                                                 | <b>n (%)</b>                                                                    |
| < 1700 mg/Tag                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 389 <sup>b</sup> (25,0)                                                      | 417 <sup>b</sup> (27,0)                                                         |
| $\geq 1700$ mg/Tag                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1164 (75,0)                                                                  | 1129 (73,0)                                                                     |
| a: Safety Population (SAF): definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, die mindestens eine Safety-Untersuchung nach Studienbeginn (post-baseline) hatten.<br>b: eigene Berechnung<br>N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in der Dosiskategorie. |                                                                              |                                                                                 |

Die Mehrheit der Patienten der Studie LAF237A2308 erhielt die zulassungskonforme Metformindosis von  $\geq 1700$  mg/Tag (ca. 74 % der Patienten). Der pU hat keine Patientencharakteristika für die Patienten mit der zulassungskonformen Metformindosis von  $\geq 1700$  mg/Tag vorgelegt.

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurden vom IQWiG Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis (< 1700 mg/Tag /  $\geq 1700$  mg/Tag) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen sind nachfolgend gemeinsam mit denen der Gesamtpopulation der Studie LAF237A2308 dargestellt (aus der Dossierbewertung für Vildagliptin A13-16 [2]). Die Daten aus den Nachlieferungen des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Tabellen enthalten ergänzend Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) und zur Änderung des Körpergewichts.

Das Odds Ratio (OR) bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher wurde bei Ereignisraten von  $\leq 1\%$  (in mindestens einer Zelle) das Peto-OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet.

Tabelle 2 und Tabelle 3 stellen die Ergebnisse für den Vergleich von Vildagliptin/Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin dar. Die Forest Plots der Subgruppenanalysen finden sich in Anhang A.

Tabelle 2: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin/Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin (LAF237A2308)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Population                        | Therapiestrategie<br>Vildagliptin/Metformin |                                       | Therapiestrategie<br>Glimepirid plus<br>Metformin |                                       | Vildagliptin/Metf.<br>vs. Glimepirid +<br>Metf. |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                                    | N <sup>a</sup>                              | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | N <sup>a</sup>                                    | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | RR / Peto-OR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert            |
| <b>Mortalität</b>                                                  |                                             |                                       |                                                   |                                       |                                                 |
| Gesamtmortalität                                                   |                                             |                                       |                                                   |                                       |                                                 |
| Gesamtpopulation                                                   | 1553                                        | 7 (0,5) <sup>b</sup>                  | 1546                                              | 6 (0,4)                               | 1,16 [0,39; 3,45];<br>0,787 <sup>c</sup>        |
| < 1700 mg/Tag <sup>d</sup>                                         | 389                                         | 0 (0)                                 | 417                                               | 2 (0,5)                               | 0,14 [0,01; 2,32];<br>n. b. <sup>c</sup>        |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                      | 1164                                        | 7 (0,6)                               | 1129                                              | 4 (0,4)                               | 1,68 [0,51; 5,48];<br>0,392 <sup>c</sup>        |
|                                                                    |                                             |                                       |                                                   | Interaktion                           | p = 0,111 <sup>e</sup>                          |
| <b>Morbidität</b>                                                  |                                             |                                       |                                                   |                                       |                                                 |
| Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität (CCV) <sup>f</sup> |                                             |                                       |                                                   |                                       |                                                 |
| Gesamtpopulation                                                   | 1553                                        | 59 (3,8)                              | 1546                                              | 60 (3,9)                              | 0,98 [0,69; 1,39];<br>0,926 <sup>g</sup>        |
| < 1700 mg/Tag                                                      |                                             |                                       |                                                   | k. A.                                 |                                                 |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                      |                                             |                                       |                                                   | k. A.                                 |                                                 |
| Kardiale Morbidität <sup>h</sup>                                   |                                             |                                       |                                                   |                                       |                                                 |
| Gesamtpopulation                                                   | 1553                                        | 42 (2,7)                              | 1546                                              | 42 (2,7)                              | 1,00 [0,65; 1,52];<br>> 0,999 <sup>g</sup>      |
| < 1700 mg/Tag                                                      |                                             |                                       |                                                   | k. A.                                 |                                                 |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                      |                                             |                                       |                                                   | k. A.                                 |                                                 |
| Zerebrale Morbidität <sup>i</sup>                                  |                                             |                                       |                                                   |                                       |                                                 |
| Gesamtpopulation                                                   | 1553                                        | 32 (2,1)                              | 1546                                              | 29 (1,9)                              | 1,10 [0,67; 1,81];<br>0,796 <sup>g</sup>        |
| < 1700 mg/Tag                                                      |                                             |                                       |                                                   | k. A.                                 |                                                 |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                      |                                             |                                       |                                                   | k. A.                                 |                                                 |

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin/Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin (LAF237A2308)  
(Fortsetzung)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Population                                    | Therapiestrategie<br>Vildagliptin/Metformin                                |                                       | Therapiestrategie<br>Glimepirid plus<br>Metformin |                                       | Vildagliptin/Metf.<br>vs. Glimepirid +<br>Metf.<br><br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | N <sup>a</sup>                                                             | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | N <sup>a</sup>                                    | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) |                                                                                |
| Nebenwirkungen                                                                 |                                                                            |                                       |                                                   |                                       |                                                                                |
| Hypoglykämien                                                                  |                                                                            |                                       |                                                   |                                       |                                                                                |
| Schwere<br>Hypoglykämien <sup>j</sup>                                          | Keine verwertbaren Daten                                                   |                                       |                                                   |                                       |                                                                                |
| Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien <sup>k</sup><br>(Blutzucker < 50 mg/dL) |                                                                            |                                       |                                                   |                                       |                                                                                |
| Gesamtpopulation                                                               | 1539 <sup>l</sup>                                                          | 34 (2,2)                              | 1520 <sup>l</sup>                                 | 266 (17,5)                            | 0,13 [0,09; 0,18];<br>< 0,001                                                  |
| < 1700 mg/Tag <sup>d</sup>                                                     | 386 <sup>l</sup>                                                           | 4 (1,0)                               | 409 <sup>l</sup>                                  | 67 (16,4)                             | 0,06 [0,02; 0,17];<br>n. b.                                                    |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                                  | 1153 <sup>l</sup>                                                          | 30 (2,6)                              | 1111 <sup>l</sup>                                 | 199 (17,9)                            | 0,15 [0,10; 0,21];<br>< 0,001                                                  |
|                                                                                |                                                                            |                                       | Interaktion                                       |                                       | p = 0,122 <sup>e</sup>                                                         |
| HbA1c-Veränderung                                                              | Angaben zum HbA1c-Wert im Studienverlauf siehe Abbildung 3 und Abbildung 4 |                                       |                                                   |                                       |                                                                                |
| Pankreatitis <sup>m</sup>                                                      |                                                                            |                                       |                                                   |                                       |                                                                                |
| Gesamtpopulation                                                               | 1553                                                                       | 6 (0,4)                               | 1546                                              | 6 (0,4)                               | 1,00 [0,32; 3,09];<br>> 0,999                                                  |
| < 1700 mg/Tag                                                                  |                                                                            |                                       | k. A.                                             |                                       |                                                                                |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                                  |                                                                            |                                       | k. A.                                             |                                       |                                                                                |
| Nierenfunktions-<br>störung <sup>n</sup>                                       |                                                                            |                                       |                                                   |                                       |                                                                                |
| Gesamtpopulation                                                               | 1553                                                                       | 97 (6,2)                              | 1546                                              | 89 (5,8)                              | 1,08 [0,82; 1,43];<br>0,597 <sup>g</sup>                                       |
| < 1700 mg/Tag                                                                  |                                                                            |                                       | k. A.                                             |                                       |                                                                                |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                                  |                                                                            |                                       | k. A.                                             |                                       |                                                                                |
| Gesamtrate UE <sup>o</sup>                                                     |                                                                            |                                       |                                                   |                                       |                                                                                |
| Gesamtpopulation                                                               | 1553                                                                       | 1291 (83,1)                           | 1546                                              | 1335 (86,4)                           | n. b.                                                                          |
| < 1700 mg/Tag <sup>d</sup>                                                     | 389                                                                        | 317 (81,5)                            | 417                                               | 357 (85,6)                            | n. b.                                                                          |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                                  | 1164                                                                       | 974 (83,7)                            | 1129                                              | 978 (86,6)                            | n. b.                                                                          |
|                                                                                |                                                                            |                                       | Interaktion                                       |                                       | n. b.                                                                          |
| Gesamtrate SUE <sup>o</sup>                                                    |                                                                            |                                       |                                                   |                                       |                                                                                |
| Gesamtpopulation                                                               | 1553                                                                       | 236 (15,2)                            | 1546                                              | 253 (16,4)                            | 0,93 [0,79; 1,09];<br>0,38                                                     |
| < 1700 mg/Tag <sup>d</sup>                                                     | 389                                                                        | 57 (14,7)                             | 417                                               | 63 (15,1)                             | 0,97 [0,70; 1,35]                                                              |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                                  | 1164                                                                       | 179 (15,4)                            | 1129                                              | 190 (16,8)                            | 0,91 [0,76; 1,10]                                                              |
|                                                                                |                                                                            |                                       | Interaktion                                       |                                       | p = 0,758 <sup>e</sup>                                                         |

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin/Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin (LAF237A2308) (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Therapiestrategie<br>Vildagliptin/Metformin |                                       | Therapiestrategie<br>Glimepirid plus<br>Metformin |                                       | Vildagliptin/Metf.<br>vs. Glimepirid +<br>Metf. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N <sup>a</sup>                              | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | N <sup>a</sup>                                    | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | RR [95 %-KI];<br>p-Wert                         |
| Abbrüche wegen UE <sup>o</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                             |                                       |                                                   |                                       |                                                 |
| Gesamtpopulation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1553                                        | 130 (8,4)                             | 1546                                              | 166 (10,7)                            | 0,78 [0,63; 0,97];<br>0,03                      |
| < 1700 mg/Tag <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 389                                         | 32 (8,2)                              | 417                                               | 45 (10,8)                             | 0,76 [0,50; 1,17]                               |
| ≥ 1700 mg/Tag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1164                                        | 98 (8,4)                              | 1129                                              | 121 (10,7)                            | 0,79 [0,61; 1,01]                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                             |                                       |                                                   | Interaktion                           | p = 0,906 <sup>e</sup>                          |
| <p>a: Safety Population (SAF): definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation die mindestens eine Untersuchung nach Studienbeginn (post-baseline) hatten</p> <p>b: In der Dossierbewertung zum Auftrag A13-16 (Vildagliptin) sind 11 Todesfälle in der Gesamtpopulation dokumentiert, obwohl im Dossier nur 7 Todesfälle angegeben waren. Dem Studienbericht war zu entnehmen, dass weitere 4 Patienten nach Studienabbruch verstarben. Jedoch ist unklar, welche Metformindosis diese Patienten hatten. Deshalb wird hier auf die Darstellung der 4 zusätzlichen Todesfälle verzichtet.</p> <p>c: eigene Berechnung; Schätzer und KI asymptotisch, Peto Odds Ratio aufgrund der geringen Ereignisraten; Fisher's exakter Test für p-Wert</p> <p>d: eigene Berechnung der Anzahl von Patienten und Anzahl von Patienten mit Ereignis</p> <p>e: eigene Berechnung (siehe Anhang A)</p> <p>f: Endpunkt mit einer Auswahl von a priori definierten HLGTs und PTs in den Bereichen AKS, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz dekompensiert, Tod, periphere Gefäßerkrankungen, Schlaganfall, Synkope, TIA; Ereignisse wurden bestätigt durch unabhängiges und verblindetes CCV Adjudizierungskomitee.</p> <p>g: eigene Berechnung; Schätzer und KI für relatives Risiko asymptotisch; Fisher's exakter Test für p-Wert</p> <p>h: schwerwiegende kardiale Ereignisse; erhoben anhand MedDRA SOC „Herzerkrankungen“</p> <p>i: schwerwiegende zerebrale Ereignisse; erhoben anhand MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“</p> <p>j: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Operationalisierungen nicht ableitbar (siehe auch Bewertungen A13-16 (Vildagliptin) [2] und A13-30 (Addendum zur Bewertung Vildagliptin) [3].</p> <p>k: Nicht schwerwiegende Hypoglykämien sind symptomatische Hypoglykämien vom Grad 1 mit einem Blutglukosewert &lt; 50 mg/dL, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln.</p> <p>l: Intention-to-treat (ITT) Population: definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, die mindestens eine Efficacy-Untersuchung nach Studienbeginn (post-baseline) während der Zweifachtherapie hatten (Untersuchungen während der Notfallbehandlung wurden nicht berücksichtigt).</p> <p>m: umfasst die folgenden MedDRA PTs: Pankreatitis, akute Pankreatitis und chronische Pankreatitis</p> <p>n: MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“</p> <p>o: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Bei Gesamtrate SUE betraf dies 1 vs. 13 Patienten mit Hypoglykämien in der Gesamtpopulation. Beim Endpunkt Abbrüche wegen UE brachen 0 vs. 14 Patienten in der Gesamtpopulation die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Nach Abzug dieser Patienten mit Ereignis ergibt sich der Effekt 0,85 [0,68; 1,06].</p> <p>AKS: Akutes Koronarsyndrom; CCV: Cardiovascular and Cerebrovascular; Ges.-population: Gesamtpopulation; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; HLGT: High Level Group Term; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Metf.: Metformin; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischaemische Attacke; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |                                             |                                       |                                                   |                                       |                                                 |

Tabelle 3: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin/Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin (LAF237A2308)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Population | Therapiestrategie<br>Vildagliptin/Metformin |                                        |                                         | Therapiestrategie<br>Glimepirid plus Metformin |                                        |                                         | Vildagliptin/Metf.<br>vs. Glimepirid +<br>Metf. |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                             | N <sup>a</sup>                              | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SE) | Änderung<br>Studien-<br>ende<br>MW (SE) | N <sup>a</sup>                                 | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SE) | Änderung<br>Studien-<br>ende<br>MW (SE) | Differenz<br>[95 %-KI];<br>p-Wert               |
| <b>Morbidität</b>                           |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        |                                         |                                                 |
| Symptomatik <sup>b</sup>                    |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        |                                         |                                                 |
| Gesamtpopulation                            | 1322                                        | 18,22<br>(0,43)                        | 0,15<br>(0,34)                          | 1289                                           | 17,84<br>(0,41)                        | 0,35<br>(0,34)                          | -0,20 [-1,14; 0,73];<br>0,67 <sup>c</sup>       |
| < 1700 mg/Tag                               | 323 <sup>d</sup>                            | k. A.                                  | k. A.                                   | 334 <sup>d</sup>                               | k. A.                                  | k. A.                                   | -0,23 [-0,85; 0,39] <sup>e</sup>                |
| ≥ 1700 mg/Tag                               | 999                                         | 5,40<br>(0,15)                         | 0,02<br>(0,12)                          | 955                                            | 5,35<br>(0,14)                         | 0,21<br>(0,12)                          | -0,19 [-0,51; 0,13] <sup>c</sup>                |
|                                             |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        | Interaktion                             | p = 0,914 <sup>f</sup>                          |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        |                                         |                                                 |
| SF-36: PCS <sup>g</sup>                     |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        |                                         |                                                 |
| Gesamtpopulation                            | 1347                                        | 48,48<br>(0,25)                        | 20,45<br>(0,03)                         | 1301                                           | 48,50<br>(0,26)                        | 20,43<br>(0,03)                         | 0,02 [-0,06; 0,09];<br>0,68 <sup>c</sup>        |
| < 1700 mg/Tag                               | 334 <sup>d</sup>                            | k. A.                                  | k. A.                                   | 333 <sup>d</sup>                               | k. A.                                  | k. A.                                   | 0,02 [-0,13; 0,17] <sup>e</sup>                 |
| ≥ 1700 mg/Tag                               | 1013                                        | 28,08<br>(0,04)                        | -0,01<br>(0,03)                         | 968                                            | 28,07<br>(0,04)                        | -0,04<br>(0,03)                         | 0,02 [-0,06; 0,11] <sup>c</sup>                 |
|                                             |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        | Interaktion                             | p > 0,999 <sup>f</sup>                          |
| SF-36: MCS <sup>g</sup>                     |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        |                                         |                                                 |
| Gesamtpopulation                            | 1347                                        | 49,00<br>(0,32)                        | 31,68<br>(0,04)                         | 1301                                           | 49,40<br>(0,30)                        | 31,66<br>(0,04)                         | 0,03 [-0,08; 0,14];<br>0,63 <sup>c</sup>        |
| < 1700 mg/Tag                               | 334 <sup>d</sup>                            | k. A.                                  | k. A.                                   | 333 <sup>d</sup>                               | k. A.                                  | k. A.                                   | 0,02 [-0,17; 0,21] <sup>e</sup>                 |
| ≥ 1700 mg/Tag                               | 1013                                        | 17,59<br>(0,05)                        | -0,14<br>(0,05)                         | 968                                            | 17,72<br>(0,05)                        | -0,18<br>(0,05)                         | 0,04 [-0,08; 0,17] <sup>c</sup>                 |
|                                             |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        | Interaktion                             | p = 0,863 <sup>f</sup>                          |
| <b>Ergänzender Endpunkt Körpergewicht</b>   |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        |                                         |                                                 |
| Körpergewicht                               |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        |                                         |                                                 |
| Gesamtpopulation                            | 1539                                        | 89,42<br>(0,46)                        | -0,26<br>(0,11)                         | 1520                                           | 88,76<br>(0,46)                        | 1,19<br>(0,11)                          | -1,45 [-1,74; -1,16];<br>< 0,001 <sup>c</sup>   |
| < 1700 mg/Tag                               | 386 <sup>d</sup>                            | k. A.                                  | k. A.                                   | 409 <sup>d</sup>                               | k. A.                                  | k. A.                                   | -1,17 [-1,65; -0,68] <sup>e</sup> ;<br>n. b.    |
| ≥ 1700 mg/Tag                               | 1153                                        | 88,86<br>(0,53)                        | -0,35<br>(0,12)                         | 1111                                           | 89,25<br>(0,54)                        | 1,20<br>(0,12)                          | -1,55 [-1,87; -1,22];<br>< 0,001 <sup>c</sup>   |
|                                             |                                             |                                        |                                         |                                                |                                        | Interaktion                             | p = 0,199 <sup>f</sup>                          |

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin/Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin (LAF237A2308)  
(Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen zu Studienbeginn und zu Studienende  
b: gemessen über die Symptomskala DSC-r; Höhere Werte zeigen eine höhere empfundene Krankheitslast (der physischen und psychischen Symptome, die im Zusammenhang mit Diabetes Mellitus Typ 2 und damit verbundenen Komplikationen entstehen) an.  
c: adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Baseline-Skalen-Wert als Kovariate, bzw. Gewicht zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariablen)  
d: eigene Berechnung  
e: Eigene Berechnung aus Angaben zu Gesamt- und Teilpopulation (Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag): Effekt wurde geschätzt als gewichtete Differenz der Effekte von Gesamt- und Teilpopulation und unter Annahme gleicher Varianzen in den Teilpopulationen.  
f: eigene Berechnung (siehe Anhang A)  
g: Höhere Werte zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.  
DSC-r: Diabetes Symptom Checklist revised; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; Metf.: Metformin; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form (36) Health Survey

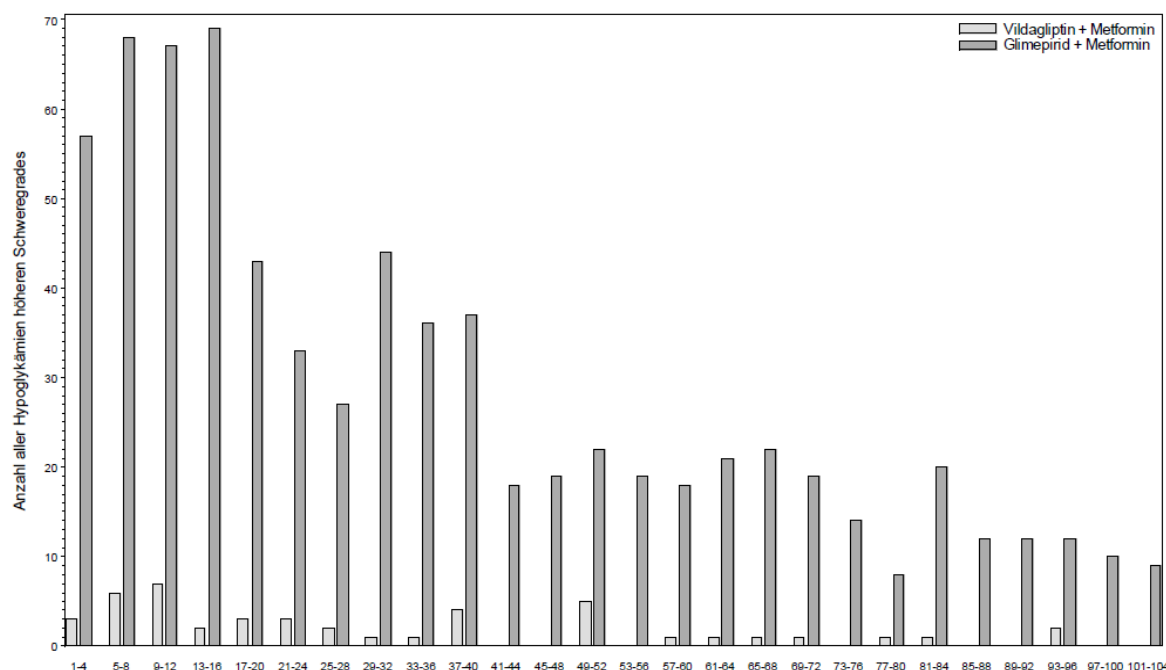


Abbildung 1: Verlauf der als schwerwiegend oder signifikant bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308) – Gesamtpopulation

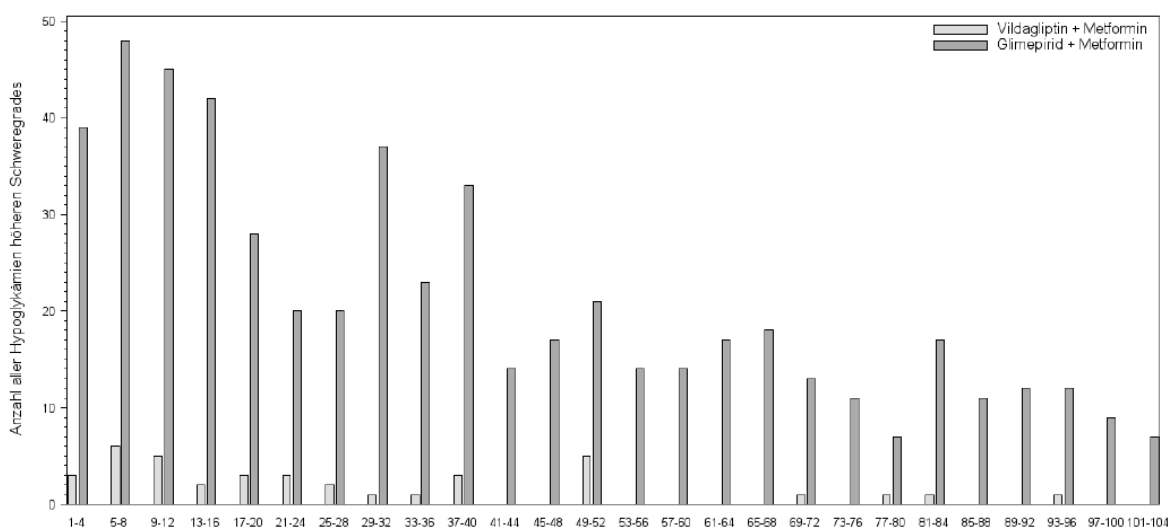


Abbildung 2: Verlauf der als schwerwiegend oder signifikant bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308) – Patienten mit Metformindosis von 1700–3000 mg/Tag

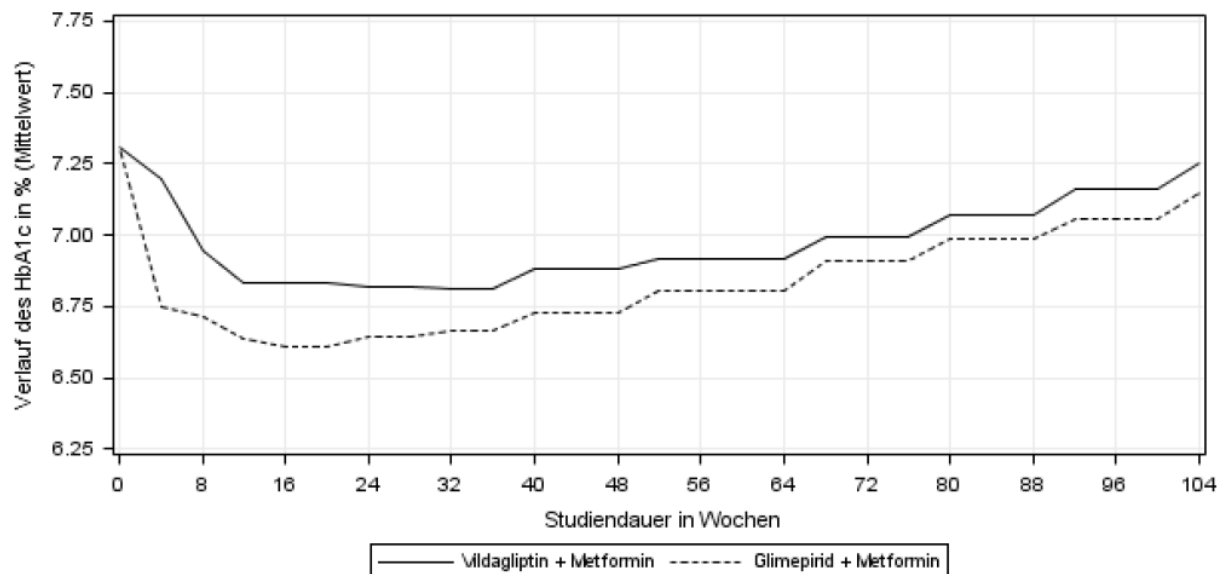


Abbildung 3: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308, ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Gesamtpopulation

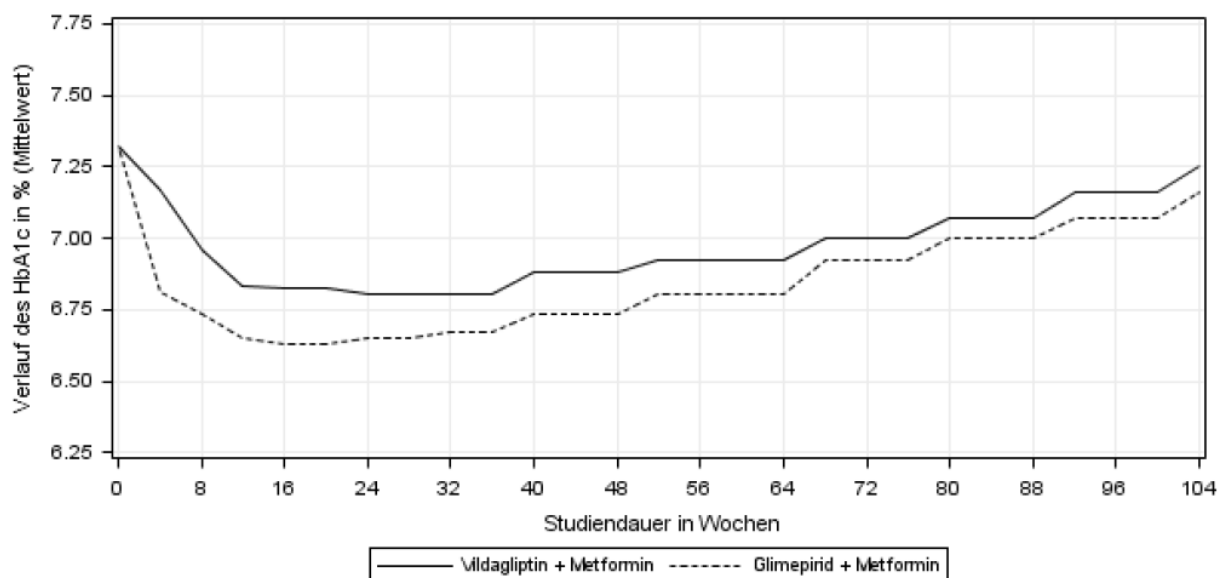


Abbildung 4: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308, ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Patienten mit Metformindosis von 1700–3000 mg/Tag

Die Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis zeigen für die Endpunkte Gesamtrate SUE, Abbrüche wegen UE, gesundheitsbezogene Lebensqualität und krankheitsspezifische Symptomatik weder Hinweise noch Belege für eine Interaktion ( $p \geq 0,2$ ). Darüber hinaus zeigen die Effektschätzer der Patientengruppe mit Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag und der Gesamtpopulation in die gleiche Richtung und waren ähnlich stark ausgeprägt.

Die Subgruppenanalyse zur Metformindosis für den Endpunkt Gesamtmortalität ergab einen Hinweis auf Effektmodifikation ( $p = 0,111$ ). Die Effekte in den Gruppen mit unterschiedlicher Metformindosis wiesen zwar in unterschiedliche Richtungen, das Ergebnis war jedoch jeweils nicht statistisch signifikant. Insgesamt ergibt sich aus dem Hinweis auf Interaktion daher keine Konsequenz für die Bewertung.

Für die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität und den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität (CCV) sowie für Endpunkte zu besonderen Nebenwirkungen (Nierenfunktionsstörungen und Pankreatitis) hat der pU keine Daten für die relevante Zielpopulation mit einer Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag vorgelegt. Für diese Endpunkte ist unklar, ob eine Effektmodifikation vorliegt. Bei allen Endpunkten war das Ergebnis in der Gesamtpopulation jeweils nicht statistisch signifikant.

Die Subgruppenanalyse zur Metformindosis für den Endpunkt nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker  $< 50$  mg/dl) ergab einen Hinweis auf Effektmodifikation ( $p = 0,122$ ). Sowohl bei Patienten mit Metformindosis  $< 1700$  mg/Tag als auch bei Patienten mit Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag traten nicht schwere Hypoglykämien statistisch signifikant häufiger unter Glimepirid plus Metformin als unter Vildagliptin/Metformin auf. Die Effekte waren in beiden Gruppen wie auch in der Gesamtpopulation groß. Der Effekt war bei Patienten mit Metformindosis  $< 1700$  mg/Tag noch stärker ausgeprägt (RR: 0,06; 95 %-KI [0,02; 0,17]) als bei Patienten mit Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag (RR: 0,15; 95 %-KI [0,10; 0,21]). Der Effekt der Gesamtpopulation (RR: 0,13; 95 %-KI [0,09; 0,18]) war dabei vergleichbar zum Effekt in der Teilpopulation mit Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag. Auch die Analysen zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien und der HbA1c-Mittelwerte zeigten für Patienten mit Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag einen ähnlichen Verlauf wie in der Gesamtpopulation.

## **Zusammenfassung**

Für die meisten Endpunkte kann davon ausgegangen werden, dass keine Effektmodifikation durch die Metformindosis vorliegt oder diese für die Bewertung nicht relevant ist. Für einige Endpunkte zur Morbidität und zu spezifischen Nebenwirkungen kann das Vorliegen einer Effektmodifikation nicht beurteilt werden, da der pU hierzu keine Daten vorgelegt hat. Bei keinem dieser Endpunkte war das Ergebnis in der Gesamtpopulation statistisch signifikant. Insgesamt erscheint es möglich, aus den vorliegenden Daten zur Gesamtpopulation der Studie LAF237A2308 auch Aussagen zur Fixkombination Vildagliptin/Metformin abzuleiten.

### 3 Datenquellen für die bewertete Studie

Novartis. Vildagliptin (Galvus, Jalra, Xiliarx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Diabetes mellitus Typ 2; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 25.03.2013 [Zugriff: 28.08.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-308/2013-03-25\\_Modul4A\\_Vildagliptin-Metformin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-308/2013-03-25_Modul4A_Vildagliptin-Metformin.pdf).

Novartis. Zusatzauswertungen der Teilpopulation von Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von 7 und höher zu Beginn der Studie LAF237A2308 [unveröffentlicht]. 2013.

Novartis. Weitere Unterlagen zu Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin: Zusatzauswertungen zu Studie LAF237A2308 [unveröffentlicht]. 2013.

Novartis. Zusatzauswertungen zu den Studien LAF237A2308, LAF237A2310, LAF237A23135 und LAF237AFR03 [unveröffentlicht]. 2013.

Novartis. 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: study LAF237A 2308; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

#### 4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vildagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-17 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 20.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 179). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-17\\_Vildagliptin-Metformin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-17_Vildagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vildagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-16 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 12.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 178). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-16\\_Vildagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A13-16 (Vildagliptin): Auftrag A13-30. Köln: IQWiG; 2013. (IQWiG-Berichte; Band 188).

## Anhang A – Forest Plots der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis, Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

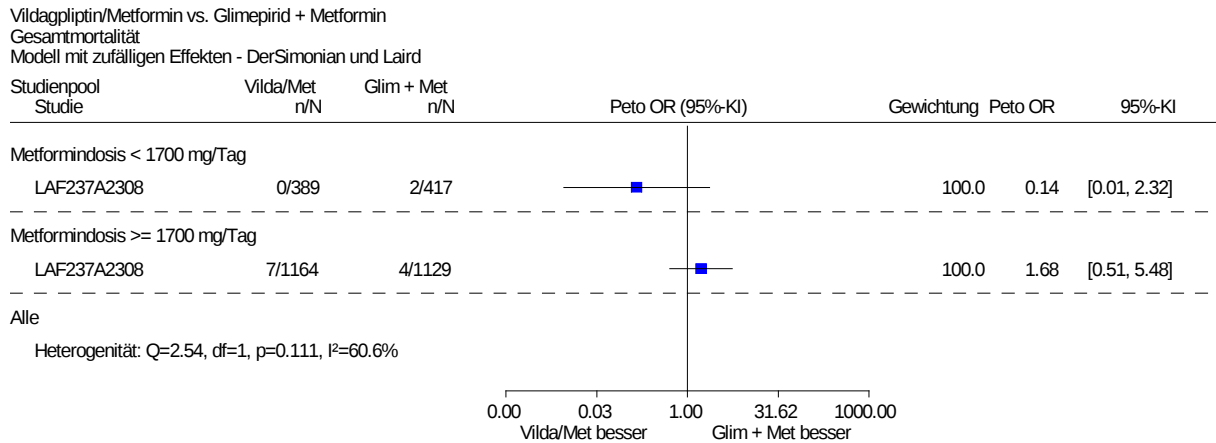


Abbildung 5: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

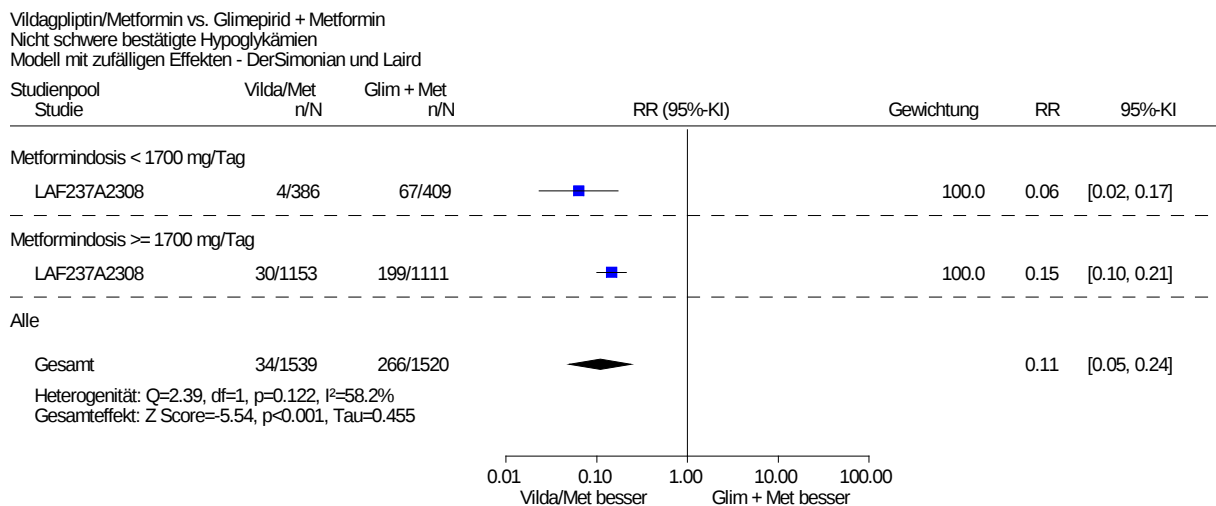


Abbildung 6: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dL) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid + Metformin  
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (gesamt)  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

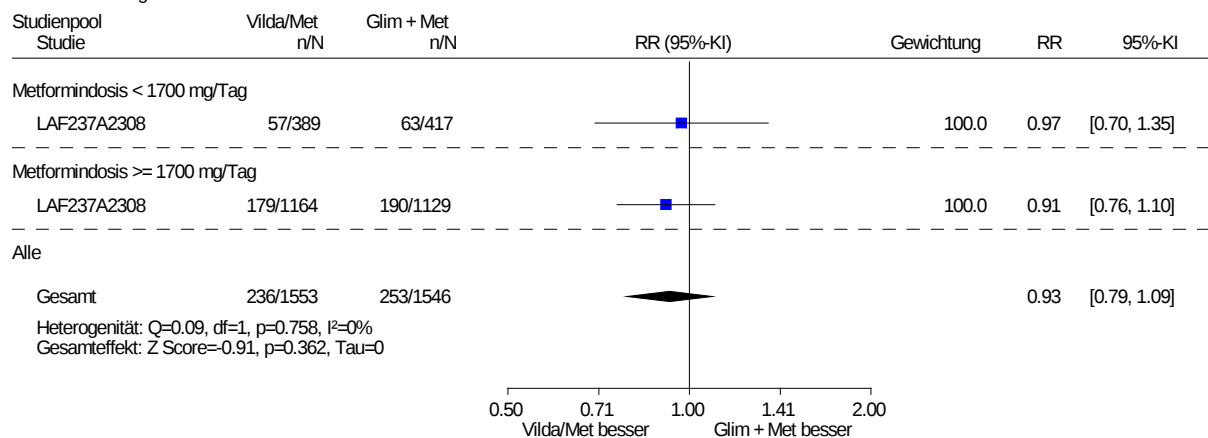


Abbildung 7: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag)  
Gesamtrate SUE – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid + Metformin  
Abbrüche wegen unerwünschtem Ereignis  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

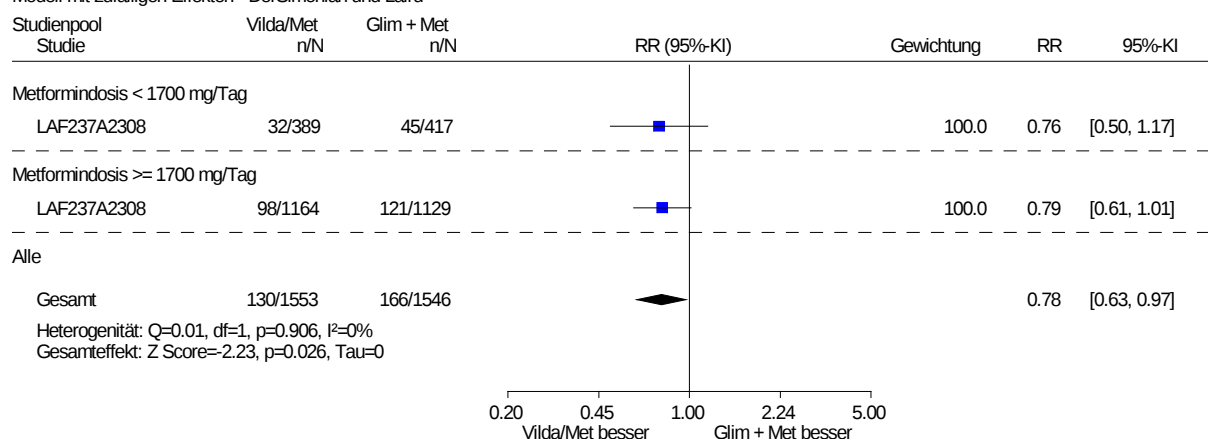


Abbildung 8: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag)  
Abbrüche wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid + Metformin  
Symptomatik (DSC-r)  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

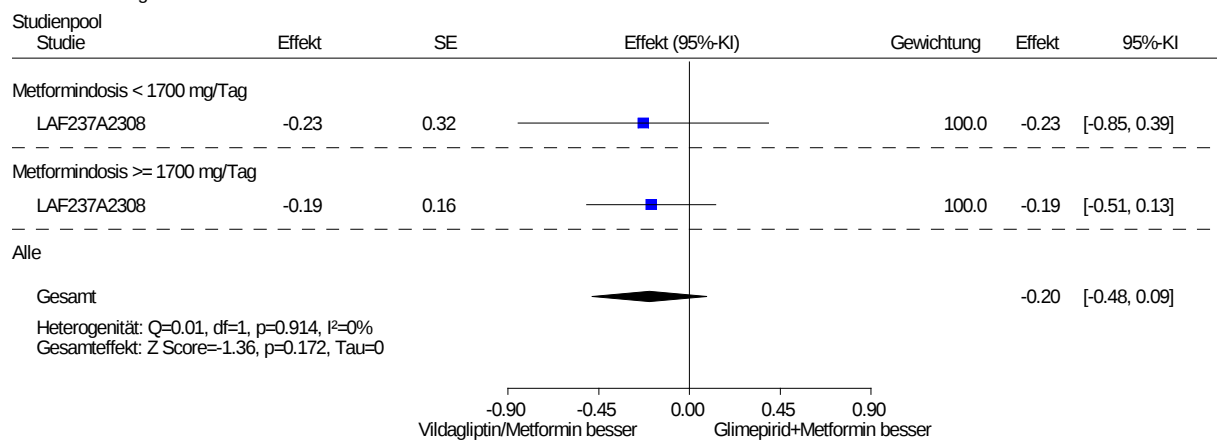


Abbildung 9: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag)  
Symptomatik (DSC-r) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid + Metformin  
SF-36: PCS  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

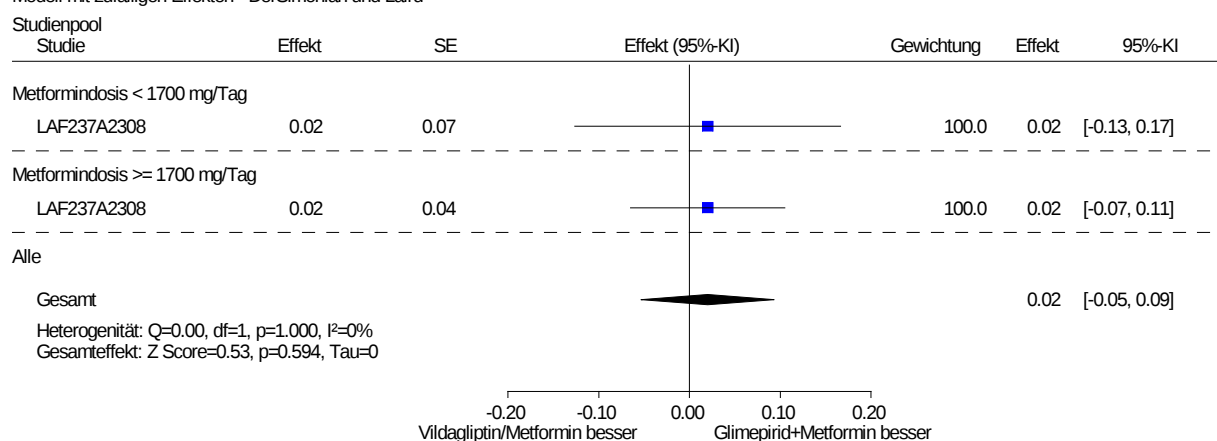


Abbildung 10: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag)  
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS) – RCT, direkter Vergleich:  
Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid + Metformin  
SF-36: MCS  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

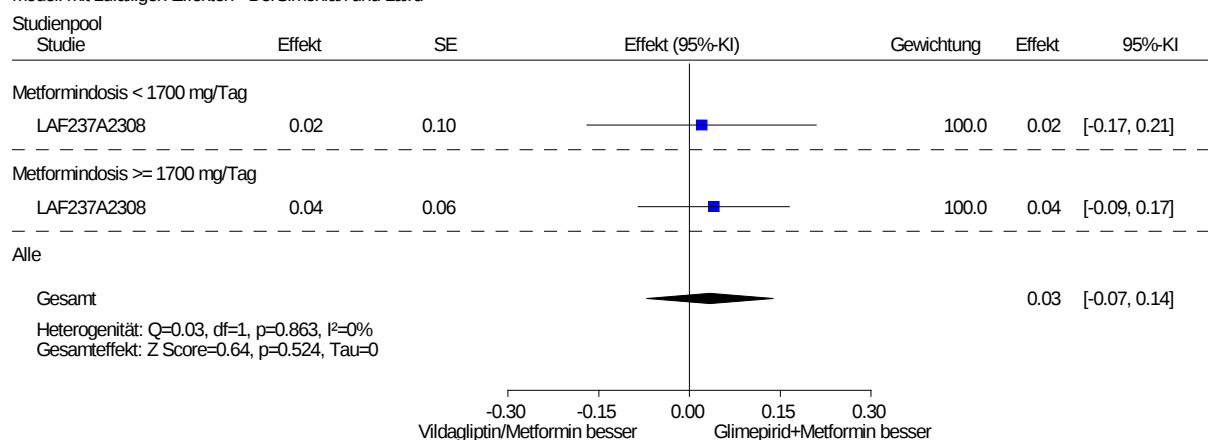


Abbildung 11: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag)  
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 MCS) – RCT, direkter Vergleich:  
Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin