

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- 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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

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

Abkürzung	Bedeutung
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 ≥ 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 ≥ 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

	Therapiestrategie Vildagliptin/Metformin N^a = 1553	Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin N^a = 1546
Metformindosis	n (%)	n (%)
< 1700 mg/Tag	389 ^b (25,0)	417 ^b (27,0)
≥ 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.
b: eigene Berechnung
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in der Dosiskategorie.

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

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

(Fortsetzung)

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

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

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Population	Therapiestrategie Vildagliptin/Metformin		Therapiestrategie Glimепirid plus Metformin		Vildagliptin/Metf. vs. Glimепirid + Metf. RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Abbrüche wegen UE ^o					
Gesamtpopulation	1553	130 (8,4)	1546	166 (10,7)	0,78 [0,63; 0,97]; 0,03
< 1700 mg/Tag ^d	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 ^e
<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 Adjudizierungs-komitee.</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 „Herzkrankungen“</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 < 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: Gesamt-population; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; HLGTS: 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 Endpunkt Population	Therapiestrategie Vildagliptin/Metformin			Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin			Vildagliptin/Metf. vs. Glimepirid + Metf. Differenz [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Morbidität							
Symptomatik ^b							
Gesamtpopulation	1322	18,22 (0,43)	0,15 (0,34)	1289	17,84 (0,41)	0,35 (0,34)	-0,20 [-1,14; 0,73]; 0,67 ^c
< 1700 mg/Tag	323 ^d	k. A.	k. A.	334 ^d	k. A.	k. A.	-0,23 [-0,85; 0,39] ^e
≥ 1700 mg/Tag	999	5,40 (0,15)	0,02 (0,12)	955	5,35 (0,14)	0,21 (0,12)	-0,19 [-0,51; 0,13] ^c
						Interaktion	p = 0,914 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36: PCS ^g							
Gesamtpopulation	1347	48,48 (0,25)	20,45 (0,03)	1301	48,50 (0,26)	20,43 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,09]; 0,68 ^c
< 1700 mg/Tag	334 ^d	k. A.	k. A.	333 ^d	k. A.	k. A.	0,02 [-0,13; 0,17] ^e
≥ 1700 mg/Tag	1013	28,08 (0,04)	-0,01 (0,03)	968	28,07 (0,04)	-0,04 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,11] ^c
						Interaktion	p > 0,999 ^f
SF-36: MCS ^g							
Gesamtpopulation	1347	49,00 (0,32)	31,68 (0,04)	1301	49,40 (0,30)	31,66 (0,04)	0,03 [-0,08; 0,14]; 0,63 ^c
< 1700 mg/Tag	334 ^d	k. A.	k. A.	333 ^d	k. A.	k. A.	0,02 [-0,17; 0,21] ^e
≥ 1700 mg/Tag	1013	17,59 (0,05)	-0,14 (0,05)	968	17,72 (0,05)	-0,18 (0,05)	0,04 [-0,08; 0,17] ^c
						Interaktion	p = 0,863 ^f
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Körpergewicht							
Gesamtpopulation	1539	89,42 (0,46)	-0,26 (0,11)	1520	88,76 (0,46)	1,19 (0,11)	-1,45 [-1,74; -1,16]; < 0,001 ^c
< 1700 mg/Tag	386 ^d	k. A.	k. A.	409 ^d	k. A.	k. A.	-1,17 [-1,65; -0,68] ^e ; n. b.
≥ 1700 mg/Tag	1153	88,86 (0,53)	-0,35 (0,12)	1111	89,25 (0,54)	1,20 (0,12)	-1,55 [-1,87; -1,22]; < 0,001 ^c
						Interaktion	p = 0,199 ^f

(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

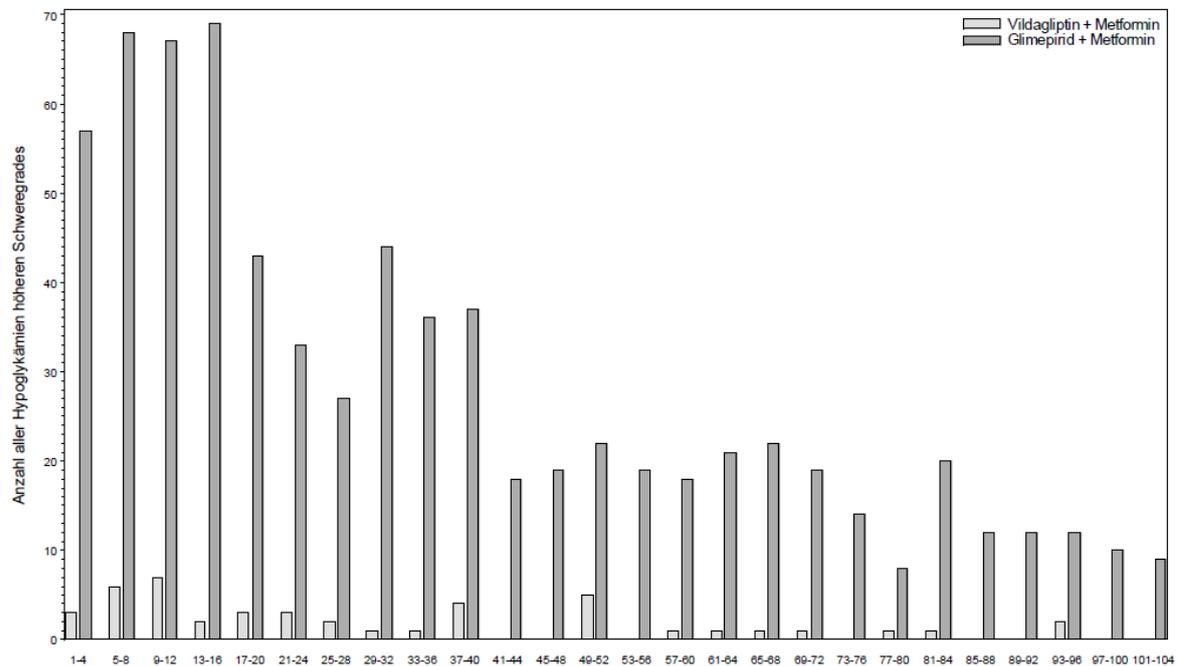


Abbildung 1: Verlauf der als schwerwiegend oder signifikant bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308) – Gesamtpopulation

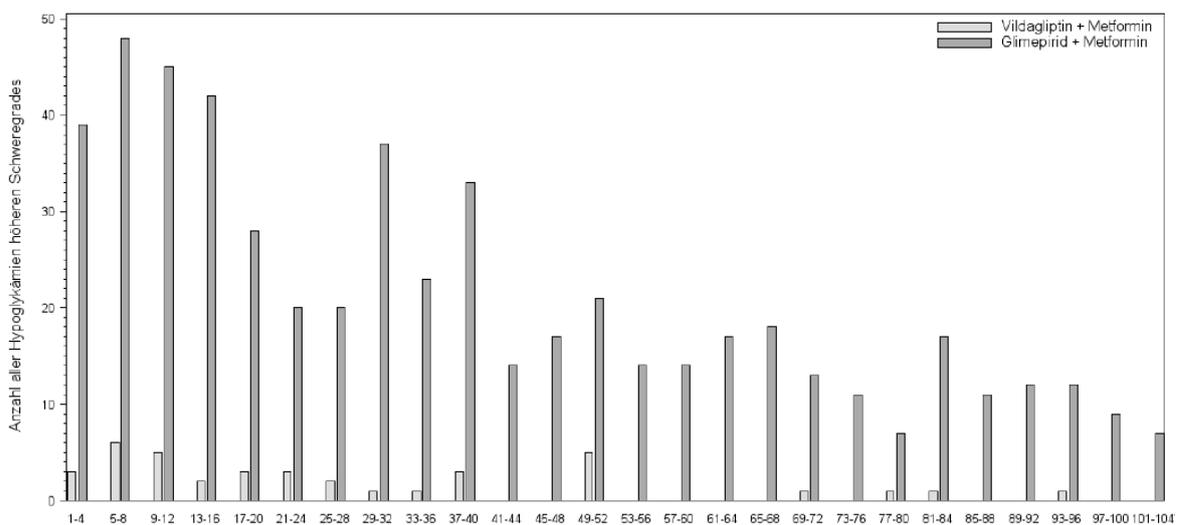


Abbildung 2: Verlauf der als schwerwiegend oder signifikant bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308) – Patienten mit Metformindosis von 1700–3000 mg/Tag

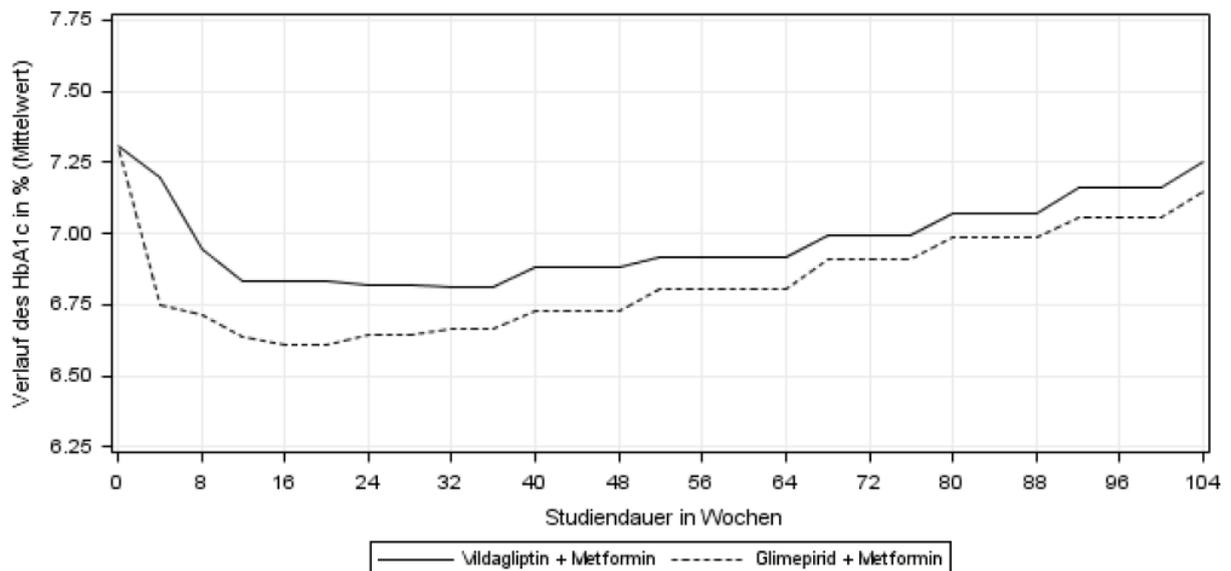


Abbildung 3: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308, ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Gesamtpopulation

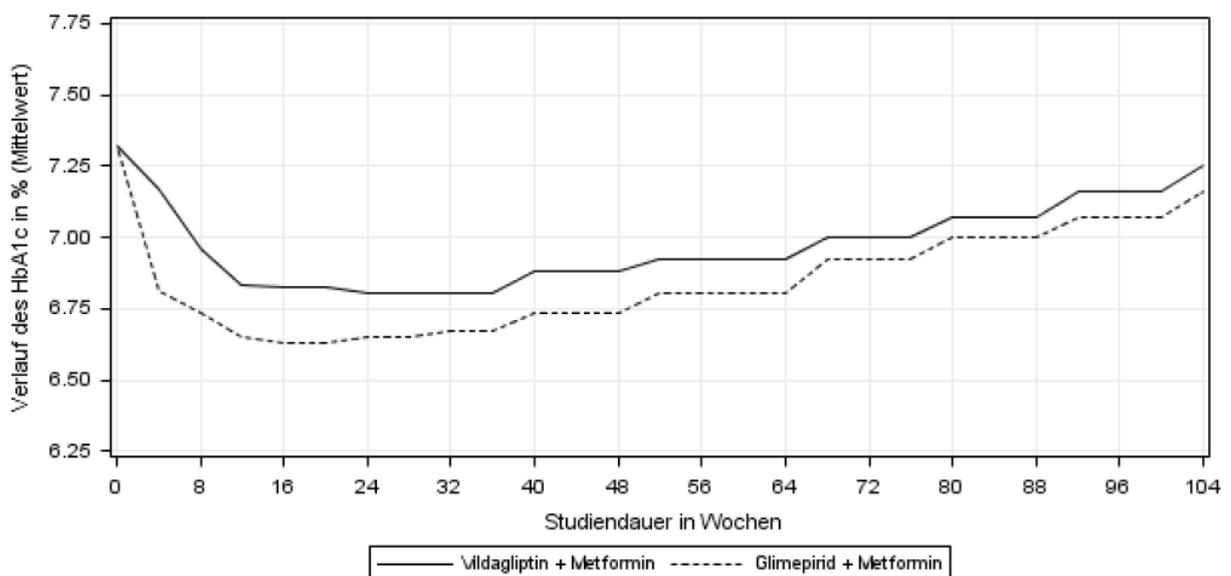


Abbildung 4: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase (Studie LAF237A2308, ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Patienten mit Metformindosis von 1700–3000 mg/Tag

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 1700 mg/Tag traten nicht schwere Hypoglykämien statistisch signifikant häufiger unter Glimperid 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 ≥ 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 ≥ 1700 mg/Tag. Auch die Analysen zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien und der HbA1c-Mittelwerte zeigten für Patienten mit Metformindosis ≥ 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.

Novartis. Zusatzauswertungen der Teilpopulation von Patienten mit HbA_{1c}-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.
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.
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. Glimpepid plus Metformin

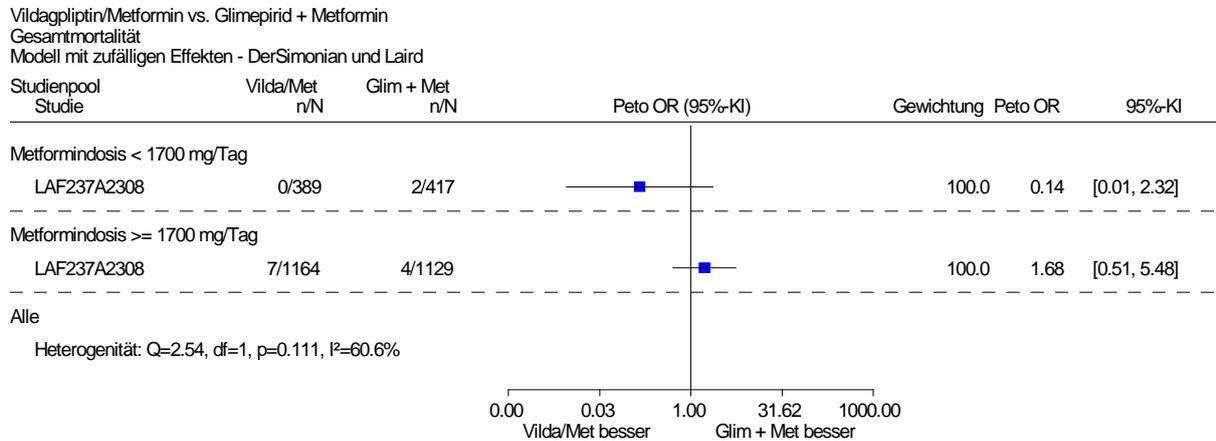


Abbildung 5: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimpepid plus Metformin

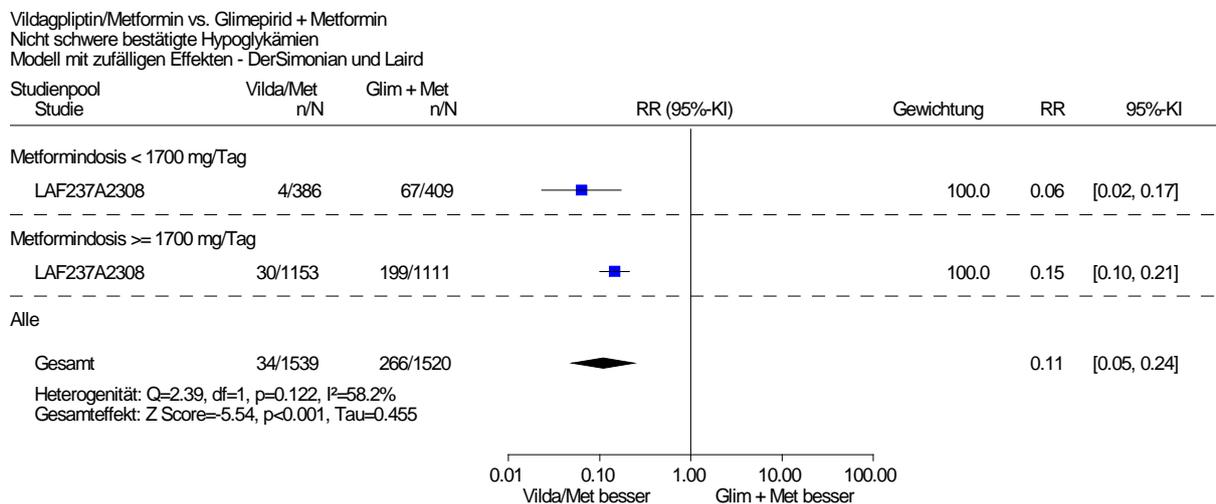


Abbildung 6: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dL) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimpepid plus Metformin

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

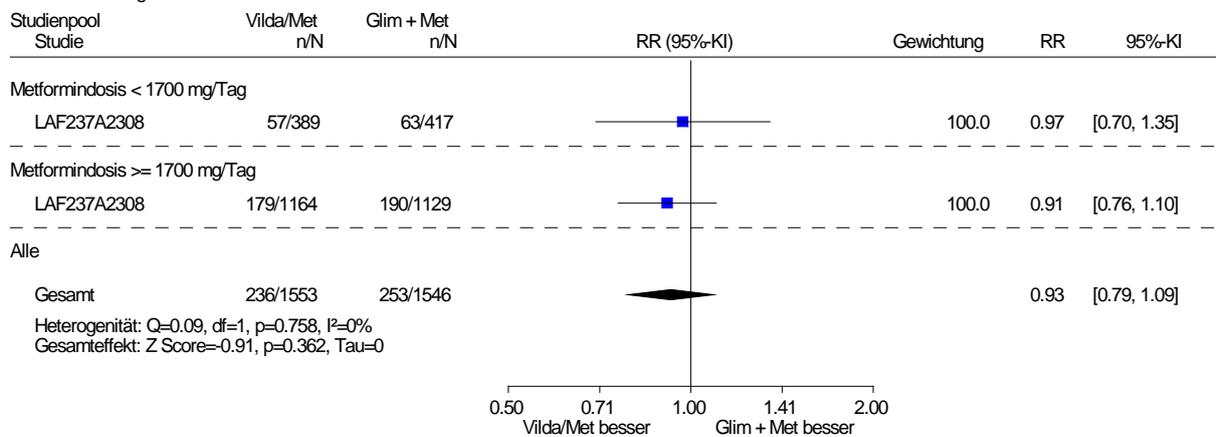


Abbildung 7: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag)
Gesamtrate SUE – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

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

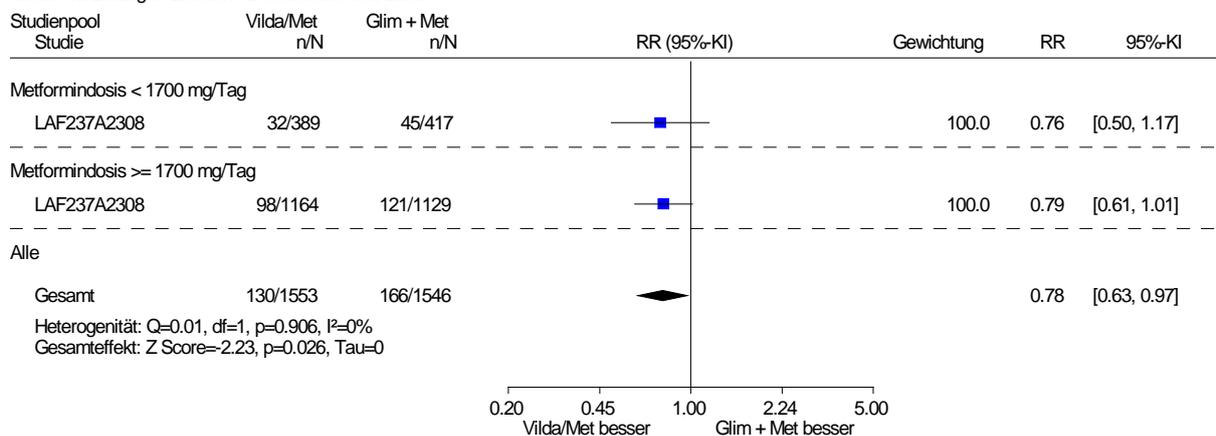


Abbildung 8: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag)
Abbrüche wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

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

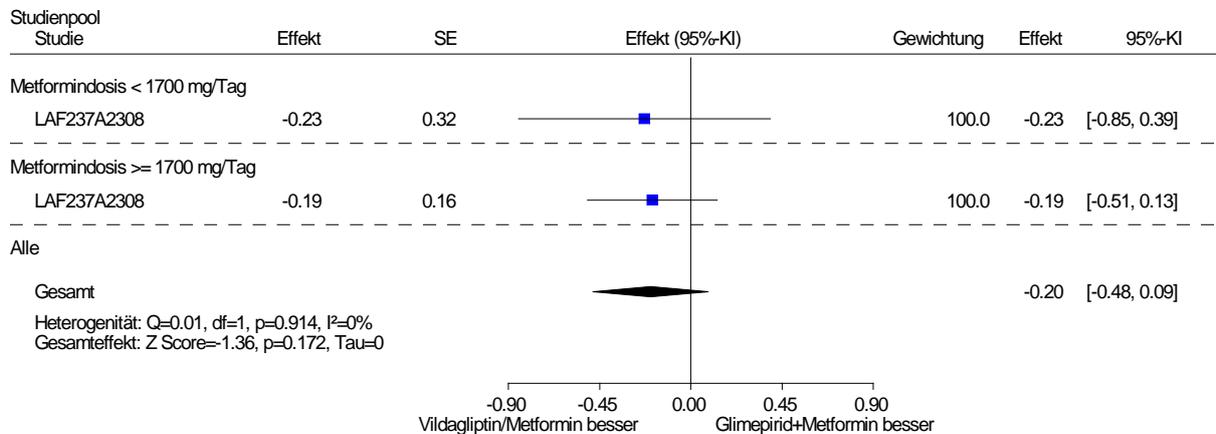


Abbildung 9: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. \geq 1700 mg/Tag) Symptomatik (DSC-r) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

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

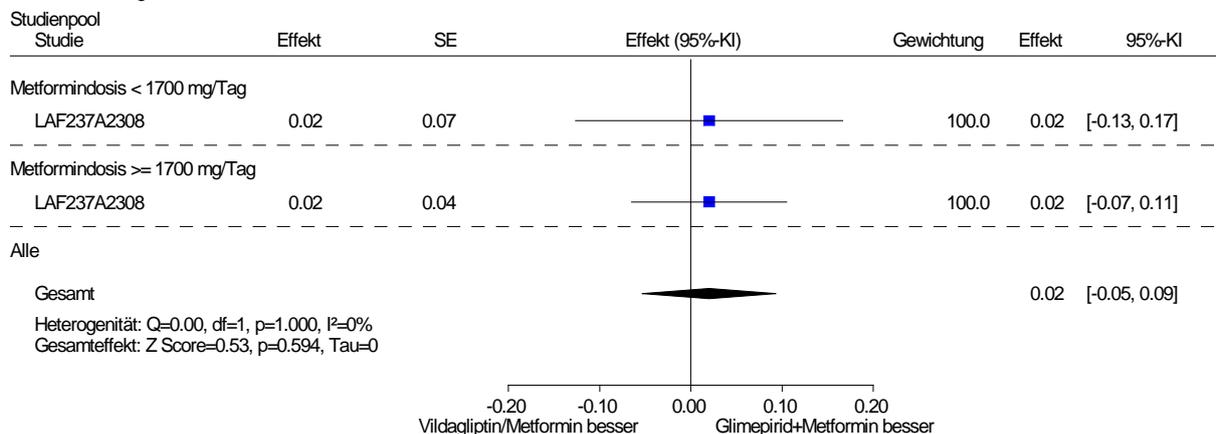


Abbildung 10: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. \geq 1700 mg/Tag) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

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

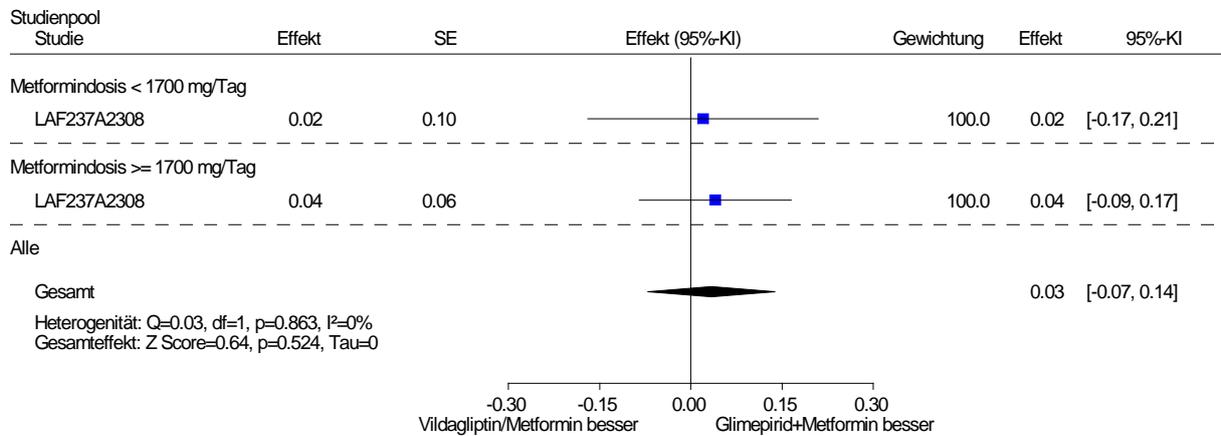


Abbildung 11: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. \geq 1700 mg/Tag) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 MCS) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin