

IQWiG-Berichte – Nr. 188

## **Addendum zum Auftrag A13-16 (Vildagliptin)**

### **Addendum**

Auftrag: A13-30  
Version: 1.0  
Stand: 29.08.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A13-16 (Vildagliptin)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

06.08.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-30

**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
- Christoph Schürmann

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

**Keywords:** Vildagliptin, 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>2.1 Auswertungen zum zeitlichen Verlauf von Hypoglykämien.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Subgruppenanalysen nach HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Teilpopulation mit konstanter Glimperid-Dosis von 2 mg .....</b>	<b>8</b>
<b>2.4 HbA1c-adjustierte Analysen des Hypoglykämierisikos .....</b>	<b>9</b>
<b>3 Datenquellen für die bewertete Studie.....</b>	<b>10</b>
<b>4 Literatur .....</b>	<b>11</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Subgruppen: nicht schwere bestätigte Hypoglykämien nach HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn ( $\geq 7\%$ / $< 7\%$ ), RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimperid plus Metformin (Studie LAF237A2308) .....	6

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Verlauf der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 .....	4
Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung) .....	4
Abbildung 3: Verlauf der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 – Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7\%$ .....	7
Abbildung 4: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7\%$ .....	7

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SUE	schwerwiegendes 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 A13-16 (Nutzenbewertung von Vildagliptin) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Vildagliptin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen.

Dabei handelt es sich um erweiterte Auswertungen der Studie LAF237A2308:

- zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien,
- zu Subgruppen von Patienten mit HbA1c-Ausgangswert ( $\geq 7\%$  /  $< 7\%$ ),
- zu einer Teilpopulation von Patienten mit konstanter 2 mg Glimepirid-Dosierung (ohne weitere Titration im Studienverlauf),
- zu HbA1c-adjustierten Analysen des Hypoglykämierisikos

Die Studie LAF237A2308 (zum Vergleich von Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin) war bereits im Dossier des pU enthalten. Sie wurde jedoch vom IQWiG aufgrund der Vorgaben zur Titration von Glimepirid nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [1].

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, diese Daten unter der Fragestellung auszuwerten, ob diese zur Interpretation des Auftretens von Hypoglykämien im Zusammenhang mit HbA1c-Werten unter Berücksichtigung einer zulassungskonformen Dosierung und Titration valide zu bewerten sind.“

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 Studie LAF237A2308 wurde in der Indikation „Kombination mit Metformin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist“ durchgeführt (Fragestellung A2 der Dossierbewertung A13-16 [1]).

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zur unverändert fortgesetzten Metformindosis entweder Vildagliptin 50 mg 2-mal täglich oder Glimepirid 2 mg, 4 mg oder 6 mg 1-mal täglich mit jeweiliger Placebogabe der anderen Medikation (Double-Dummy). Die Anfangsdosis von Glimepirid betrug dabei 2 mg täglich und wurde um jeweils 2 mg hochtitriert, solange die Nüchtern-Blut-Glukosewerte über 100 mg/dL lagen und die Titration nach Einschätzung des Prüfarztes aufgrund des Hypoglykämierisikos nicht kontraindiziert war. Damit war der Einsatz von Glimepirid in der Studie LAF237A2308 nicht so wie in der Realität möglich. De facto standen den Studienärzten die Dosierungen 1 mg und 3 mg nicht zur Verfügung. Durch das Studiendesign war daher eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer zulassungskonformen Anwendung von Glimepirid ausgeschlossen. Weitere Ausführungen zum Studiendesign der Studie LAF237A2308 finden sich in der Dossierbewertung A13-16 [1].

Keine der vom pU mit den Stellungnahmen vorgelegten Analysen adressiert das oben genannte Problem. Allerdings sind aufgrund der Anlage der Studie auch keine Analysen denkbar, die verlässliche Aussagen zur individuell optimierten Behandlung unter Verwendung aller zur Verfügung stehenden Glimepirid-Dosierungen erlauben würden. Die Studie LAF237A2308 ist daher auch unter Berücksichtigung der vom pU ergänzend vorgelegten Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin gegenüber einer alle Möglichkeiten der zulassungskonformen Anwendung ausschöpfenden Vergleichstherapie mit Glimepirid geeignet. Die nachfolgende Bewertung der nachgereichten Daten erfolgt daher allein mit Blick auf die in der Studie untersuchte Fragestellung, nämlich den Vergleich von Vildagliptin mit Glimepirid bei Verzicht auf die Glimepirid-Dosierungen von 1 mg und 3 mg und unter einseitiger Vorgabe eines Therapieziels von 100 mg/dL (Nüchtern-Blut-Glukose) für Glimepirid.

## 2.1 Auswertungen zum zeitlichen Verlauf von Hypoglykämien

Mit den Stellungnahmen hat der pU Analysen der Studie LAF237A2308 zum zeitlichen Verlauf von Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase vorgelegt.

Die Analysen beziehen sich auf als schwerwiegend oder als signifikant klassifizierte Hypoglykämien. Als „schwerwiegend“ wurden symptomatische Ereignisse bezeichnet, bei denen Fremdhilfe erforderlich war, entweder mit („Grad 2“) oder ohne („vermuteter Grad 2“) bestätigender Blutzuckermessung (Blutglukose < 50 mg/dL). Als „signifikant“ wurden symptomatische, durch Blutzuckermessung bestätigte (Blutglukose < 50 mg/dL) Ereignisse bezeichnet, bei denen der Patient in der Lage war, sich selbst zu behandeln („Grad 1“), die jedoch zur Anpassung der Dosierung der Studienmedikation, zum Abbruch der Behandlung oder zu einer weiteren medikamentösen bzw. nicht-medikamentösen Behandlung führten.

Die weitaus überwiegende Zahl der Ereignisse des kombinierten Endpunkts (800 von 815, 98,2 %) waren „signifikante“ Ereignisse, die keine Fremdhilfe erforderten, also nicht schwere Hypoglykämien. Aus den vom pU vorgelegten Analysen können daher allein Aussagen zu nicht schweren Hypoglykämien abgeleitet werden.

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Anzahl der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ klassifizierten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase mit Vildagliptin plus Metformin bzw. Glimperid plus Metformin. Abbildung 2 zeigt den entsprechenden Verlauf des HbA1c-Mittelwertes.

Es zeigt sich, dass unter Glimperid insbesondere in den ersten 16 Wochen die Anzahl von Hypoglykämien auffallend hoch ist. Dies korrespondiert mit dem rapiden Absinken des HbA1c-Wertes auf den minimalen mittleren Wert zur Woche 16 (ca. 6,6 %). Bei einem großen Anteil von Patienten traten Hypoglykämien bereits bis Woche 4 auf, also unter der in der Studie angewendeten niedrigsten Glimperid-Dosierung (2 mg/Tag). Diese Hypoglykämien lassen sich demnach nicht direkt durch die Titration erklären, wohl aber durch die angewendete Anfangsdosis von Glimperid, die nicht die Minimaldosis darstellt (1 mg/Tag).

Im weiteren Verlauf der Studie sinkt die Anzahl der Hypoglykämien deutlich. Es traten aber auch weiterhin (z. B. im zweiten Jahr) kontinuierlich Hypoglykämien auf. Allerdings war die stärkere Blutzuckersenkung unter Glimperid, wenn auch geringer ausgeprägt (und damit von fraglicher Relevanz), auch bis zum Studienende sichtbar. In welchem Ausmaß der bezüglich Hypoglykämien beobachtete Unterschied durch die stärkere Blutzuckersenkung bedingt ist, bleibt unklar.

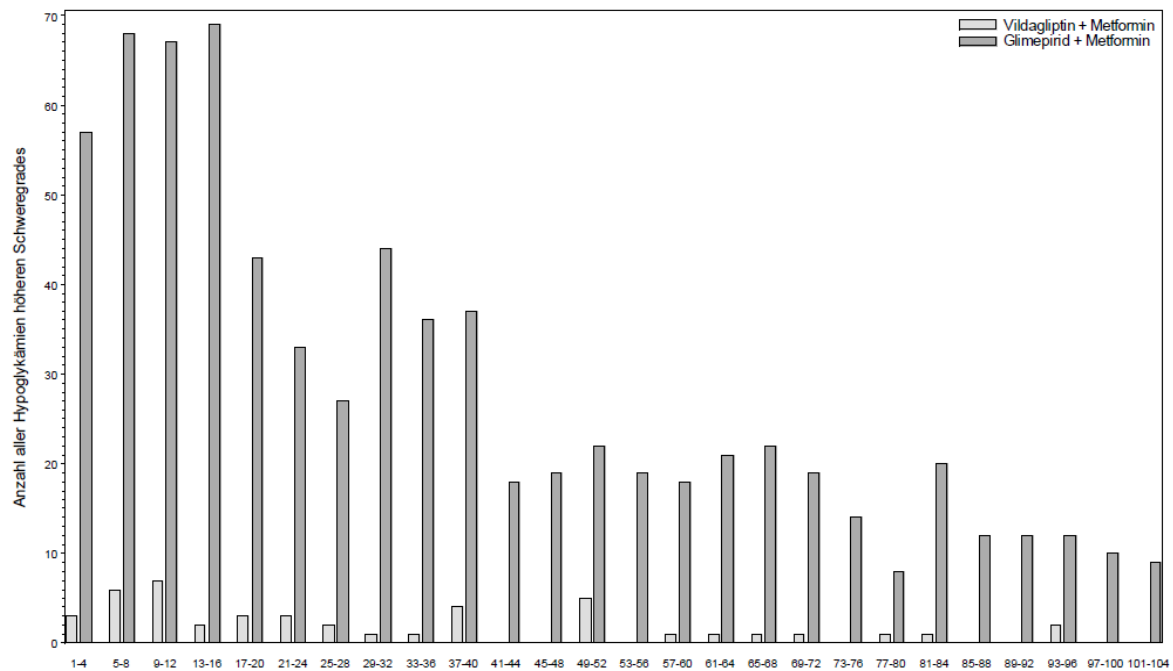


Abbildung 1: Verlauf der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308

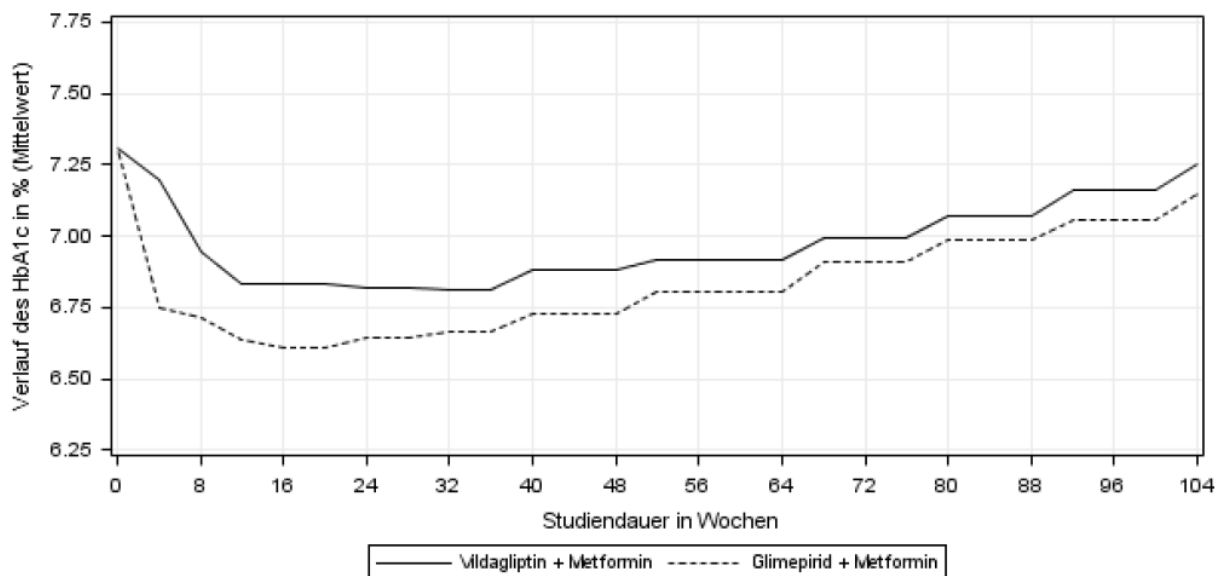


Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung)

## 2.2 Subgruppenanalysen nach HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn

Mit den Stellungnahmen hat der pU Auswertungen in einer Teilpopulation der Studie LAF237A2308 mit einem HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn von  $\geq 7\%$  vorgelegt.

Das vom pU erklärte Ziel dieser Analysen ist zu zeigen, dass der Vorteil von Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin in der Studie LAF237A2308 vom HbA1c-Ausgangswert unabhängig ist und insbesondere auch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  gilt. Der pU adressiert dabei vorrangig die Endpunkte Hypoglykämien, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse. Für weitere in der Dossierbewertung A13-16 dargestellte, patientenrelevante Endpunkte wie die kardiale und zerebrale Morbidität legt der pU keine entsprechenden Analysen vor. Deshalb und aufgrund der im Auftrag des G-BA formulierten Zielsetzung (Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien) werden nachfolgend nur die Analysen zu Hypoglykämien in Verbindung mit der Blutzuckersenkung betrachtet.

Der pU hat zu verschiedenen Hypoglykämie-Operationalisierungen Analysen vorgelegt. Zusätzlich zu den in Abschnitt 2.1 beschriebenen Operationalisierungen (Grad 2, vermuteter Grad 2, Grad-1-Hypoglykämien mit spezifischer Behandlungsfolge [„signifikante“ Hypoglykämien]) waren dies:

- Grad-1-Hypoglykämien ohne spezifische Behandlungsfolge
- als schwerwiegendes unerwünschte Ereignis (SUE) klassifizierte Hypoglykämien
- als schweres unerwünschtes Ereignis klassifizierte Hypoglykämien

Keine der vorgelegten Operationalisierungen war dazu geeignet, schwere Hypoglykämien von nicht schweren Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit abzugrenzen, denn bei keiner der Operationalisierungen war es erforderlich, dass schwere Symptome (z. B. neurologische Ausfälle, Koma) vorlagen, die nur durch medizinische Maßnahmen (z. B. Glukoseinfusion) behoben werden konnten. Dies gilt auch für als SUE klassifizierte Hypoglykämien, bei denen abweichend zur allgemeinen SUE-Definition auch solche Hypoglykämien erfasst wurden, bei denen Fremdhilfe erforderlich war, ohne dass es sich hierbei um medizinische Maßnahmen handeln musste. Die weiteren Betrachtungen beziehen sich daher allein auf nicht schwere Hypoglykämien (Grad 1<sup>2</sup>).

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien dargestellt. Abbildung 3 zeigt das Auftreten nicht schwerer Hypoglykämien über den Studienverlauf, Abbildung 4 den HbA1c-Mittelwert über den Studienverlauf.

---

<sup>2</sup> Die weitaus überwiegende Zahl der Grad-1-Hypoglykämien waren solche mit spezifischer Behandlungsfolge („signifikante“ Hypoglykämien): 51 von 58 Ereignissen unter Vildagliptin (87,9 %) bzw. 749 von 799 Ereignissen unter Glimepirid (93,7 %).

Tabelle 1: Subgruppen: nicht schwere bestätigte Hypoglykämien nach HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn ( $\geq 7\%$  /  $< 7\%$ ), RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimепirid plus Metformin (Studie LAF237A2308)

Endpunkt Merkmal Subgruppe	Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin		Therapiestrategie Glimепirid plus Metformin		Vildagliptin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker < 50 mg/dL)						
Gesamt- population	1539	34 (2,2)	1520	266 (17,5)	0,13 [0,09; 0,18]	< 0,001
HbA1c- Ausgangswert						
≥ 7 %	1051	16 (1,5)	1011	158 (15,6)	0,10 [0,06; 0,16]	< 0,001
< 7 %	488	18 (3,7)	509	108 (21,2)	0,17 [0,11; 0,28] <sup>b</sup>	< 0,001
					Interaktion	0,103 <sup>c</sup>
a: Intent-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).						
b: RR eigene Berechnung, asymptotisch						
c: eigene Berechnung						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko						

Sowohl bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $< 7\%$  als auch bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  traten nicht schwere Hypoglykämien statistisch signifikant häufiger unter Glimепirid als unter Vildagliptin auf. Die Effekte waren in beiden Gruppen wie auch in der Gesamtpopulation groß, allerdings zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion: Der Effekt war bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  noch stärker ausgeprägt (RR: 0,10; 95 %-KI [0,06; 0,16]) als bei Patienten mit HbA1c-Wert  $< 7\%$  (RR: 0,17; 95 %-KI [0,11; 0,28]). Das absolute Hypoglykämierisiko war hingegen in beiden Behandlungsgruppen erwartungsgemäß bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $< 7\%$  größer als bei Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7\%$ .

Die Analysen zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien und der HbA1c-Werte zeigten für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  (Abbildung 3, Abbildung 4) einen ähnlichen Verlauf wie in der Gesamtpopulation (Abbildung 1, Abbildung 2).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie LAF237A2308 zum Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  bzw.  $< 7\%$  gleichermaßen herangezogen werden können.

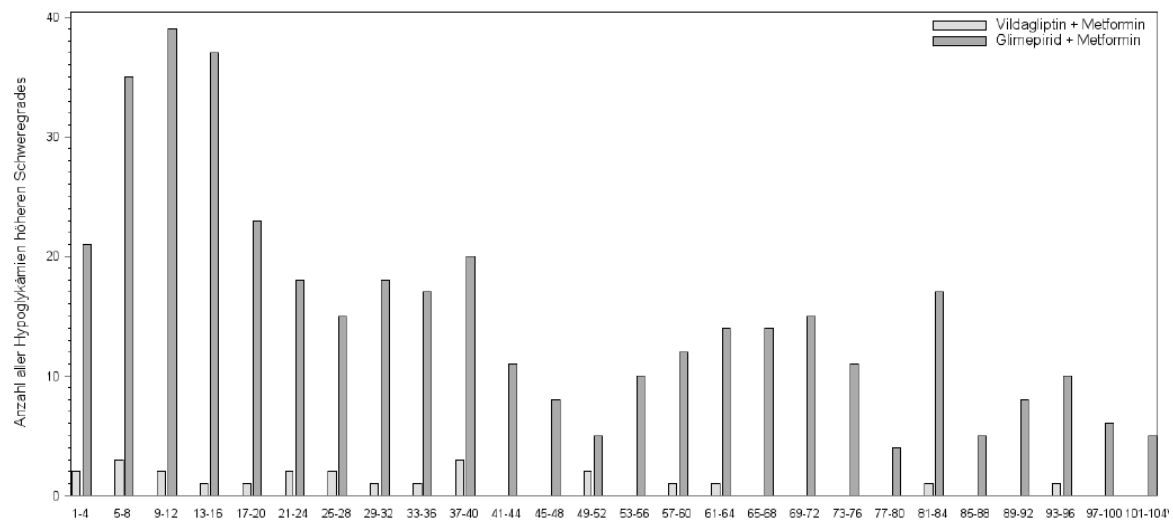


Abbildung 3: Verlauf der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 – Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$

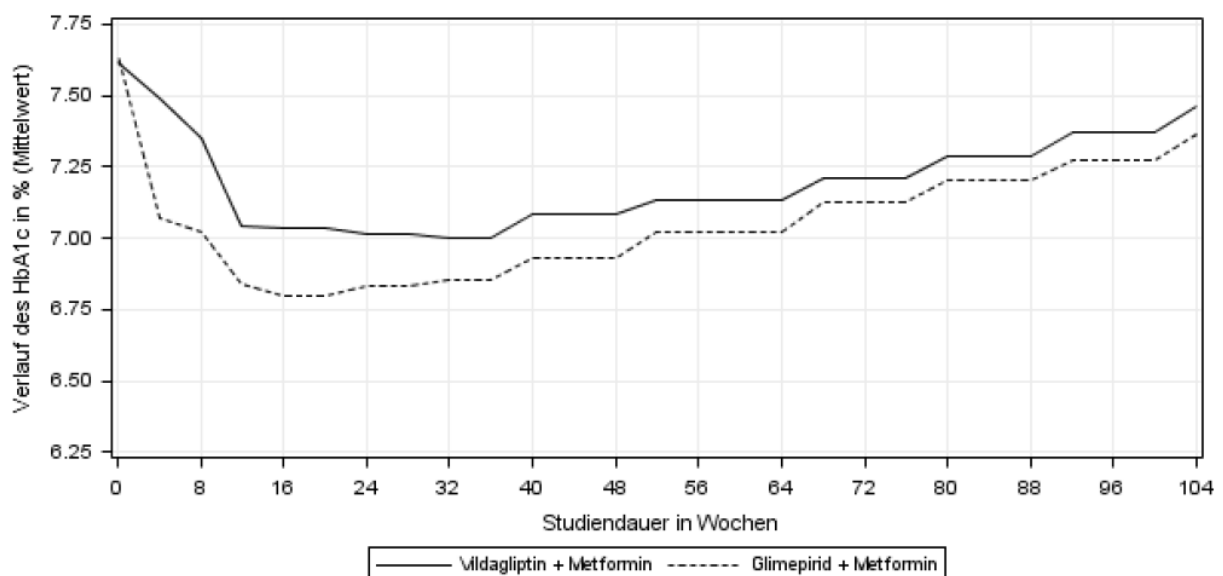


Abbildung 4: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$

### **2.3 Teilpopulation mit konstanter Glimепirid-Dosis von 2 mg**

Mit den Stellungnahmen hat der pU Auswertungen in einer Teilpopulation der Studie LAF237A2308 mit konstanter Glimепirid-Dosis von 2 mg/Tag (bzw. Glimепirid-Placebo von 2 mg/Tag) vorgelegt.

Das vom pU erklärte Ziel dieser Analysen ist zu zeigen, dass das gewählte Titrationsschema der Studie (von 2 mg/Tag auf 4 mg/Tag; von 4 mg/Tag auf 6 mg/Tag) keinen Einfluss auf die Studienergebnisse für Hypoglykämien hat, da die entsprechenden Effekte in der Teilpopulation mit konstanter Glimепirid-Dosierung vergleichbar zu denen der Gesamtpopulation sind.

Insgesamt wurde bei 263 Patienten im Studienarm mit Vildagliptin plus Metformin Glimепirid-Placebo in konstanter Dosis von 2 mg täglich gegeben, im Glimепirid-Arm erhielten 417 Patienten 2 mg Glimепirid täglich.

Die gruppierende Variable (Glimепirid-Dosis) stand nicht zu Studienbeginn fest, sondern ergab sich erst im Studienverlauf und war damit abhängig von der Behandlung. Dadurch lässt sich auch die deutliche Imbalance bezüglich der Patientenzahl zwischen den Gruppen erklären. Bei den vorgelegten Auswertungen dieser Teilpopulation handelt es sich demnach nicht mehr um einen randomisierten Vergleich von Vildagliptin mit Glimепirid, da die zu vergleichenden Gruppen auf Basis einer nicht-zufälligen Selbstselektion der Patienten (individuelles Therapieansprechen) gebildet wurden. Damit ist die Strukturgleichheit der Vildagliptin-Gruppe im Vergleich zur Glimепirid-Gruppe bei dieser Art der Auswertung nicht mehr gewährleistet und die Ergebnisse sind nicht mehr interpretierbar.

## 2.4 HbA1c-adjustierte Analysen des Hypoglykämierisikos

Mit den Stellungnahmen hat der pU weitere Auswertungen vorgelegt, in denen er das Hypoglykämierisiko (zu Woche 18) von Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimепirid plus Metformin in Abhängigkeit des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes untersucht.

Ziel der Analyse war es, das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie nach Adjustierung für den zuletzt gemessenen HbA1c-Wert zu betrachten, um zu demonstrieren, dass der Vorteil von Vildagliptin bei Hypoglykämien unabhängig vom vorliegenden HbA1c-Wert ist.

Analysen der Hypoglykämien mit Adjustierung nach dem zuletzt gemessenen HbA1c-Wert sind nur bedingt dafür geeignet, Aussagen über Effekte der Therapien auf das Risiko von Hypoglykämien zu treffen. Dadurch, dass der adjustierende Faktor (der zuletzt gemessene HbA1c-Wert) eine Größe darstellt, die sich im Studienverlauf ergibt, unterliegen die Ergebnisse solcher (nach Verlaufswerten adjustierten) Analysen einem hohen Verzerrungspotenzial [2]. Ähnlich wie bei den Analysen der Teilpopulation mit konstanter Glimепirid-Dosis von 2 mg ist nicht auszuschließen bzw. durch die Daten gezeigt, dass die Behandlung das adjustierende Merkmal (hier: zuletzt gemessener HbA1c-Wert) beeinflusst hat. Zusätzlich sind die vorliegenden Analysen auf den Zeitpunkt 18 Wochen nach Studienbeginn beschränkt. Darüber hinaus ist der HbA1c-Wert zwar für eine Einschätzung der mittleren Blutzuckersenkung im Studienverlauf geeignet und damit für die Beantwortung der Frage, ob von einer ähnlichen Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen über den Studienzeitraum ausgegangen werden kann. Er ist aber nicht als adjustierender Faktor auf individueller Patientenebene geeignet, da der aktuelle HbA1c-Wert eines Patienten nur bedingt Aussagen über den aktuellen Blutzuckerwert zulässt.

Im vorliegenden Fall sind die Studieneffekte bereits als unsicher anzusehen, da unklar ist, in welchem Ausmaß die unterschiedliche Blutzuckersenkung zum Unterschied bezüglich Hypoglykämien beigetragen hat. Die vom pU vorgelegten Analysen sind aus den oben genannten Gründen nicht geeignet, diese Unsicherheit zu verringern.



### 3 Datenquellen für die bewertete Studie

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.

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

Novartis. Zusatzauswertungen der Teilpopulation von Patienten mit konstanter 2 mg Glimperid-Behandlung während der Studie LAF237A2308 [unveröffentlicht]. 2013.

Novartis. Zusatzauswertungen von Patienten mit Hypoglykämien pro Zeitintervall der Studie LAF237A2308 [unveröffentlicht]. 2013.

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

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

Novartis Pharma. 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: 27.08.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-303/2013-03-25\\_Modul4A\\_Vildagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-303/2013-03-25_Modul4A_Vildagliptin.pdf).

#### 4 Literatur

1. 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).
2. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009; 374(9689): 511-513.