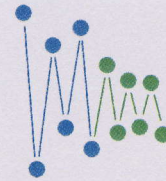


Die richtige Einstellung.



Diabeteszentrum
Bad Lauterberg

Diabeteszentrum · Postfach 1476 · 37424 Bad Lauterberg

An Cornelia Koch PhD Medical Advisor
Clinical & Regulatory Affairs Primary Care
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg

**Fachklinik für Diabetes und
Stoffwechselkrankheiten**
Kirchberg 21
37431 Bad Lauterberg im Harz

Leitender Arzt
Prof. Dr. med. Michael Nauck

Telefon: 0 55 24/81-218
Telefax: 0 55 24/81-398
eMail: nauck@diabeteszentrum.de
Internet: www.diabeteszentrum.de

Studienarzt
Oleg Baranov
Telefon: 0 55 24/81-299
Telefax: 0 55 24/81-221
eMail: baranov@diabeteszentrum.de

Bad Lauterberg, den 06.03.2014

Abschlussbericht über die Studie CLAF 237A23153T

Studien-ID: Nauck-DZBL-2010-1
EudraCT-Nr.: 2010-020015-36

1. Titel der Studie:

„Feed-Back“-Suppression der Nahrungs-induzierten GLP-1-Sekretion durch
Erhöhung des intakten GLP-1 unter DPP-4-Inhibition: Ein Vergleich von
Vildagliptin und Sitagliptin.

2. Sponsor:

Prof. Dr. med. M.A. Nauck

3. Studienmedikation:

3.1 Prüfmedikation:

Vildagliptin (Novartis Europharm Ltd.)
Sitagliptin (Merck Sharp & Dohme Ltd.)

3.2. Wirkstoffe:

Vildagliptin Tabletten 50 mg zur oralen Einnahme
Sitagliptin Kapseln 50 mg / 100 mg zur oralen Einnahme

4. Prüfarzte:**4.1 Leiter der klinischen Prüfung:**

Prof. Dr. Michael Nauck
Leitender Arzt
Diabeteszentrum Bad Lauterberg
Kirchberg 21
D – 37431 Bad Lauterberg im Harz
Tel 05524-81218, Fax 05524-81398
E-Mail: nauck@diabeteszentrum.de

4.2 Weitere Prüfarzte:

Dr. Irfan Vardarli, EU M.Sc. (Epidemiologie)
Diabeteszentrum Bad Lauterberg
E-mail: vardarli@diabeteszentrum.de

Lars Dietrich Köthe, Arzt
Diabeteszentrum Bad Lauterberg
E-mail: Lars24Dietrich@gmx.de

Oleg Baranov, Arzt
Diabeteszentrum Bad Lauterberg
E-mail: baranov@diabeteszentrum.de

5. Studienzentrum:

Diabeteszentrum Bad Lauterberg
Kirchberg 21
D-37431 Bad Lauterberg im Harz
Tel. 05524-81218
Fax 05524-81398

6. Studiendauer:

Erste Visite beim ersten Patienten am 24.05.2011.

Letzte Visite beim letzten Patient am 31.03.2012.

Messung der Inkretinhormone in Kopenhagen 4/2012 – 11/2013,
anschließend Auswertung.

7. Studienziel:

Differenzierung der antidiabetischen Aktivität von Vildagliptin und Sitagliptin durch Vergleich der GLP-1-Sekretion sowie ihres Einflusses auf die L-Zell-Sekretion („Feedback“-Hemmung) und die Glukagon- und Insulin-Sekretion.

8. Patienten und Methodik:

Monozentrische, doppelblinde, Placebo kontrollierte, randomisierte, stratifizierte (Metformin vs. Metformin-naïv) Untersuchung einer 7-tägigen Gabe von Vildagliptin, Sitagliptin oder Placebo mit Auswaschphasen zwischen den Behandlungsperioden (≥ 21 Tage) sowie mit vollständigem „Cross-Over“ (3 Behandlungen, 3 Behandlungsperioden und 6 mögliche Behandlungssequenzen).

9. Anzahl der Patienten: 24

10. Einschlusskriterien/Diagnose:

Männliche und weibliche Patienten im Alter von 30 bis 75 Jahren, Diabetes mellitus Typ 2, (12 vorbehandelt ausschließlich mit Diät/körperliche Aktivität, 12 vorbehandelt mit Metformin-Monotherapie (≥ 1500 mg täglich), s. Tabelle 1.

11. Studienmedikation, Applikationsart, Chargennummer:

Vildagliptin Tabletten 50 mg zur oralen Einnahme 2x täglich

Sitagliptin Kapseln 100 mg zur oralen Einnahme 1x täglich

Sitagliptin Kapseln 50 mg zur oralen Einnahme 2x täglich

Vergleichstherapie: Placebo zur oralen Einnahme 2x täglich.

Ch.-Nr: 10 – 1415CH, Ch.-Nr: 11 – 1208CH

12. Dauer der Behandlung: 7-9 Tage.

13. Durchführung der Experimente:

13.1 Mess-Parameter:

Messwerte von Glukose, Insulin, C-Peptid mit danach berechneten Insulin Sekretionsraten, GLP-1 (total), GLP-1 (intakt), GIP (total), GIP (intakt), Glukagon nach identischem Stimulus; Mahlzeit und i.v.-Glucose-Bolus nach 7 Tagen Behandlung mit Vildagliptin, Sitagliptin oder Placebo.

13.2 Stimulation durch:

Standardisierte Testmahlzeit: 450 kcal, 50 % Kohlenhydrate, 20 % Protein, 30 % Fett

Intravenöser Glukose-Bolus: 0,3 g/kg Körpergewicht

14. Wirksamkeit:

14.1 Blutzuckersenkende Wirkung von Vildagliptin und Sitagliptin.

14.2 Reduktion der Nahrungs-induzierten totalen GLP-1-Sekretion durch Erhöhung des
intakten GLP-1 durch Vildagliptin und Sitagliptin.

14.3 Reduktion der Glukagon-Sekretion durch Vildagliptin und Sitagliptin.

15. Sicherheits-Parameter:

15.1 Abfrage AE und SAE im Verlauf der Studie.

15.2 Zeitgleiche Überwachung des Blutdruckes, der Herzfrequenz und der Plasma-
Glukose während der Experimente.

16. Statistische Analyse:

ANCOVA für Messwerte von GLP-1 (total), GLP-1 (intakt), GIP (total), GIP (intakt), Glukagon, Glukose, Insulin, C-Peptid im Serum/Plasma, Basalwerte unter Plazebo-Behandlung als Co-Variate.

17. Patientencharakteristika: (s. Tabelle 1)

10 Frauen/14 Männer, Alter 63 ± 3 J., BMI 30 ± 4 kg/m², Diabetesdauer 5 ± 5 J., HbA_{1c} 6.6 ± 0.7 %, eGFR 80 ± 15 ml/min.

18. Wirksamkeit-Ergebnisse:

Der Blutzuckerspiegel wurde durch zusätzliche Gabe von Vildagliptin und Sitagliptin im Vergleich zum Placebo im Mahlzeit-Test sowie unter basalen Bedingungen im Glukosebolus Test signifikant gesenkt. Effekte von Vildagliptin und Sitagliptin waren dabei ähnlich. Die Plasmakonzentrationen von Insulin und C-Peptid unterschieden sich dabei nicht signifikant (s. Abb. 1).

Der therapeutische Effekt war in der Metformin vorbehandelten Gruppe hinsichtlich der blutzuckersenkenden Wirkung im Vergleich zur diätetischen Vorbehandlung signifikant stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse nach Behandlung

mit Vildagliptin und Sitagliptin unterschieden sich dabei nicht signifikant (s. Abb. 2).

Der Anstieg der intakten GLP-1-Sekretion war relativ zu Placebo mit +81 % unter Vildagliptin und mit +85% unter Sitagliptin ähnlich (s. Tabelle 4, AUC 0 - 240 min.).

Die prozentuale Reduktion der totalen GLP-1-Sekretion war relativ zu Placebo unter Behandlung mit Vildagliptin mit -56% am stärksten ausgeprägt (-33% bei Sitagliptin). Vergleich: nicht signifikant (s. Tabelle 4, AUC 0 - 240 min).

Ähnlich verstärkte die Therapie mit Vildagliptin (+122%) und Sitagliptin (+100%) im Vergleich zu Placebo eine intakte GIP-Sekretion (s. Tabelle 4, AUC 0 - 240 min).

Eine Reduktion der totalen GIP-Sekretion war relativ zu Placebo mit -12% unter Vildagliptin und mit -15% unter Sitagliptin nicht signifikant (s. Tabelle 4, AUC 0 - 240 min).

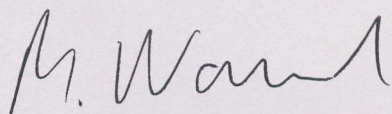
Die Glukagon hemmende Wirkung von Vildagliptin war im Vergleich zu Sitagliptin und zu Placebo im Mahlzeit-Test signifikant stärker ausgeprägt. Eine gleichzeitige Therapie mit Metformin verringerte dabei den Einfluss auf Glukagon-Suppression (s. Abb. 6, Tabelle 3, AUC 0 - 240 min).

19. Sicherheit:

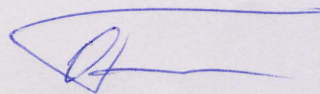
Es wurden keine sicheren auf die Prüfmedikation zurück zuführenden, unerwünschten Ereignisse beobachtet. Alle 24 in die Studie eingeschlossenen Probanden haben die Studie abgeschlossen (s. Tabelle 2).

20. Zusammenfassung:

Eine zusätzliche Therapie mit Vildagliptin und Sitagliptin stellt eine gleich effektive und sichere Therapie-Option zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei den diätetisch und besonders bei Metformin-vorbehandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes dar. Die Aktivität hinsichtlich einer „Feedback“-Hemmung der totalen GLP-1-Sekretion durch Erhöhung des intakten GLP-1 war unter Vildagliptin zwar etwas stärker ausgeprägt, aber im Vergleich zu Sitagliptin statistisch nicht signifikant. Man konnte auch eine etwas bessere Glukagon-hemmende Wirkung von Vildagliptin nachweisen.



Prof. Dr. med. M. Nauck
Prüfungsleiter



O. Baranov
Studienarzt

Table 1: Patient characteristics

		A Diet (n = 12)		B Metformin pre-treatment (n = 12)		A + B (n = 24)	
Parameter	Unit	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range
Gender	m/f (%male)	6/6 (50)	-	8/4 (67)	-	14/10 (58)	-
Age	[years]	62 ± 5	54 - 69	64 ± 6	51 - 71	63 ± 6	51 - 71
Body-Mass-Index	[kg/m ²]	31 ± 5	26 - 40	29 ± 3	23 - 35	30 ± 4	23 - 40
Diabetes duration	[years]	4.8 ± 3.4	1 - 12	6.0 ± 5.4	1 - 15	5.4 ± 4.5	1 - 15
Labor							
Fasting plasma glucose	[mg/dl]	119 ± 28	92 - 193	120 ± 17	95 - 140	120 ± 23	92 - 193
HbA _{1c}	[%]	6.4 ± 0.7	5.6 - 8.4	6.9 ± 0.7	5.7 - 7.8	6.6 ± 0.7	5.6 - 8.4
eGFR (MDRD)	[ml/min]	76 ± 13	61 - 106	85 ± 16	66 - 119	80 ± 15	61 - 119
LDL cholesterol	[mg/dl]	123 ± 39	42 - 178	118 ± 25	81 - 165	121 ± 32	42 - 178
HDL cholesterol	[mg/dl]	47 ± 11	27 - 63	45 ± 8	33 - 62	46 ± 9	27 - 63
Triglycerides	[mg/dl]	144 ± 80	47 - 319	193 ± 73	67 - 338	169 ± 79	47 - 338
Hematocrit	[%]	43 ± 3	37 - 48	44 ± 4	36 - 51	43 ± 3	36 - 51
Diabetes medication							
Metformin pre-treatment	yes/no (%yes)	0/12 (0)	-	12/0 (100)	-	12/12 (50)	-
Metformin dose	[mg/d]	0	-	1794 ± 250	1500 - 2125	-	-
Comorbidity							
Arterial hypertension	yes/no (%yes)	8/4 (66.7)	-	10/2 (83)	-	18/24 (75)	-
Hyperlipidemia	yes/no (%yes)	6/6 (50)	-	11/1 (92)	-	17/5 (71)	-
Hyperuricemia	yes/no (%yes)	0/0 (0)	-	1/11 (8)	-	1/23 (4)	-
Diabetic nephropathy	yes/no (%yes)	2/10 (17)	-	4/8 (33)	-	6/18 (25)	-
Diabetic polyneuropathy	yes/no (%yes)	0/0 (0)	-	2/10 (17)	-	2/22 (8)	-
Hypothyroidism	yes/no (%yes)	1/11 (8)	-	5/7 (42)	-	6/16 (25)	-
Benign prostatic hypertrophy	yes/no (%yes)	2/10 (17)	-	0/0 (0)	-	2/22 (8)	-

Tabelle 2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Ereignisse

Medikation	7-tägige ambulante Behandlungsperiode	1. stationärer Test-Tag; Mahlzeit-Test, 7:00 - 13:00 Uhr	2. stationärer Test-Tag; Glukosebolus-Test, 7:00 - 10:00 Uhr
Vildagliptin	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfach (ca. 10x) subjektiv gefühlte „Hitzewelle“ bei Medikamenten-Einnahme für wenige Sekunden, von milder Intensität. 1 Patient betroffen. Kausaler Zusammenhang mit Prüfmedikation möglich. 	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische hypotone Kreislaufdysregulation mit systolischen $RR \leq 100$ mmHg für die Dauer unter 1 Stunde. 2 Patienten betroffen, jeweils 1 Episode, ohne sicheren Zusammenhang mit der Prüfmedikation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Paravasat von 50% Glukose-Lösung (< 10 ml) bei Bolusapplikation mit lokaler Schwellung moderater Intensität, Nachinjektion 10 ml NaCl 0,9%, Kühlung, Hochlagerung, mit kompletter Genesung innerhalb 24 Stunden. 1 Patient betroffen, 1 Episode, ohne Zusammenhang mit der Prüfmedikation, ohne Unterbrechung der Studienteilnahme.
Sitagliptin	<ul style="list-style-type: none"> • Sistieren der sonst vorhandenen geringgradigen US-Ödemen für die Dauer der Behandlungsperiode, ohne sicheren Zusammenhang mit der Prüfmedikation. 1 Patient betroffen. 		
Plazebo	<ul style="list-style-type: none"> • Sistieren der sonst vorhandenen geringgradigen US-Ödemen für die Dauer der Behandlungsperiode, ohne sicheren Zusammenhang mit der Prüfmedikation. 1 Patient betroffen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische hypotone Kreislaufdysregulation mit systolischen $RR \leq 100$ mmHg für die Dauer unter 1 Stunde. 2 Patienten betroffen, jeweils 1 Episode, ohne sicheren Zusammenhang mit der Prüfmedikation. • Reaktive Hypoglykämie für die Dauer unter 2 Stunden, 180 und 240 min. postprandial. 1 Patient betroffen, 1 Episode, ohne Zusammenhang mit der Prüfmedikation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische hypotone Kreislaufdysregulation mit systolischen $RR \leq 100$ mmHg und passagerem Schwindel während der i.v. Glukosebolus-Applikation für die Dauer unter 10 Minuten. 1 Patient betroffen, 1 Episode, ohne Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

Table 3: Integrated incremental response of plasma glucose, glucagon, insulin, C-peptide concentrations and insulin secretion rate induced by a standard mixed meal at 0 min (-20 – 240 min).

Parameter [unit]	Patients	Vildagliptin	Sitagliptin	Placebo	P -value ANCOVA	Placebo vs. Vildagliptin	Placebo vs. Sitagliptin	Vildagliptin vs. Sitagliptin
∫ Plasma glucose [mg·dl ⁻¹ ·min]	all	3451 ± 373	2835 ± 361	3189 ± 349	0.39	-	-	-
∫ Plasma glucose [mg·dl ⁻¹ ·min]	diet	2734 ± 330	2696 ± 476	3326 ± 326	0.29	-	-	-
∫ Plasma glucose [mg·dl ⁻¹ ·min]	metformin	4168 ± 616	2975 ± 562	2982 ± 629	0.18	-	-	-
∫ Insulin [mU·L ⁻¹ ·min]	all	5287 ± 786	4938 ± 860	5257 ± 632	0.80	-	-	-
∫ C-Peptid [nmpl·L ⁻¹ ·min]	all	150 ± 18	135 ± 19	145 ± 14	0.64	-	-	-
∫ Insulin secretion rate [pmol·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ ·min]	all	480 ± 52	436 ± 55	459 ± 41	0.67	-	-	-
∫ Insulin secretion rate [pmol·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ ·min]	diet	493 ± 87	497 ± 92	491 ± 59	1.00	-	-	-
∫ Insulin secretion rate [pmol·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ ·min]	metformin	467 ± 58	376 ± 58	426 ± 57	0.44	-	-	-
∫ Glucagon [pmol·L ⁻¹ ·min]	all	528 ± 87	676 ± 86	748 ± 103	0.0085	0.0036	0.31	0.039
∫ Glucagon [pmol·L ⁻¹ ·min]	diet	369 ± 58	492 ± 70	587 ± 79	0.03	0.01	0.22	0.12
∫ Glucagon [pmol·L ⁻¹ ·min]	metformin	688 ± 154	861 ± 141	910 ± 183	0.15	-	-	-

Mean ± SEM, n = 24 (Stratum diet n = 12 + Stratum metformin n = 12)

Table 4: Integrated incremental response of plasma GLP-1, GIP (total and intact) concentrations by a standard mixed meal at 0 min (-20 – 240 min).

Parameter [unit]	Patients	Vildagliptin	Sitagliptin	Placebo	P -value ANCOVA	Placebo vs. Vildagliptin	Placebo vs. Sitagliptin	Vildagliptin vs. Sitagliptin
$\int \text{GLP1}_{\text{total}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	all	661 ± 140	818 ± 135	1223 ± 149	0.0001	0.007	0.009	0.32
$\int \text{GLP1}_{\text{total}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	diet	362 ± 122	521 ± 134	741 ± 160	0.10	-	-	-
$\int \text{GLP1}_{\text{total}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	metformin	953 ± 226	1102 ± 203	1698 ± 160	0.01	0.008	0.02	0.56
$\int \text{GLP1}_{\text{intact}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	all	577 ± 86	565 ± 102	312 ± 162	0.02	0.02	0.02	0.91
$\int \text{GLP1}_{\text{intact}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	diet	351 ± 66	430 ± 90	172 ± 46	0.0008	0.007	0.0004	0.21
$\int \text{GLP1}_{\text{intact}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	metformin	803 ± 130	699 ± 178	451 ± 103	0.04	0.01	0.13	0.26
$\int \text{GIP}_{\text{total}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	all	4527 ± 431	4373 ± 530	5117 ± 541	0.36	-	-	-
$\int \text{GIP}_{\text{total}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	diet	4838 ± 538	4222 ± 496	5571 ± 658	0.20	-	-	-
$\int \text{GIP}_{\text{total}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	metformin	4154 ± 488	4431 ± 528	4605 ± 408	0.86	-	-	-
$\int \text{GIP}_{\text{intact}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	all	5209 ± 389	4681 ± 452	2343 ± 220	<0.0001	<0.0001	0.0001	0.25
$\int \text{GIP}_{\text{intact}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	diet	5580 ± 510	4927 ± 546	2464 ± 331	<0.0001	<0.0001	0.0005	0.30
$\int \text{GIP}_{\text{intact}} [\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}]$	metformin	4839 ± 588	4435 ± 738	2223 ± 301	0.0007	0.0006	0.002	0.54

Mean ± SEM, n = 24 (Stratum diet n = 12 + Stratum metformin n = 12)

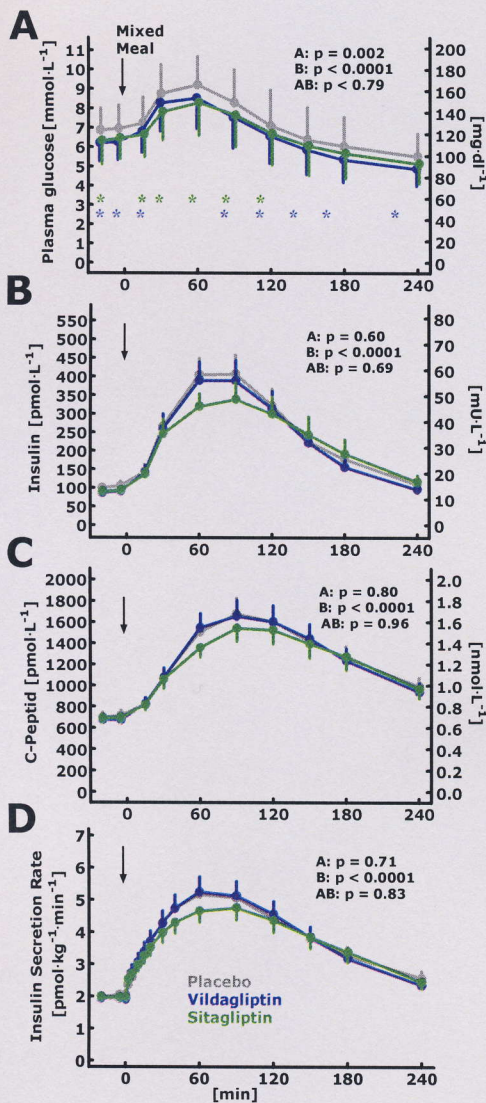


Fig. 1 Plasma concentration of capillary glucose (Fig. A), venous insulin (Fig. B), C-peptide (Fig. C) and calculated insulin secretion rate (Fig. D) after a standardized mixed meal in experimental periods, when type-2 diabetic patients were treated with vildagliptin (blue), sitagliptin (green) and placebo (gray).

A: p-value of a difference between the treatments.
B: p-value for the time course of the test.

AB: p-value for an interaction between treatment and time.

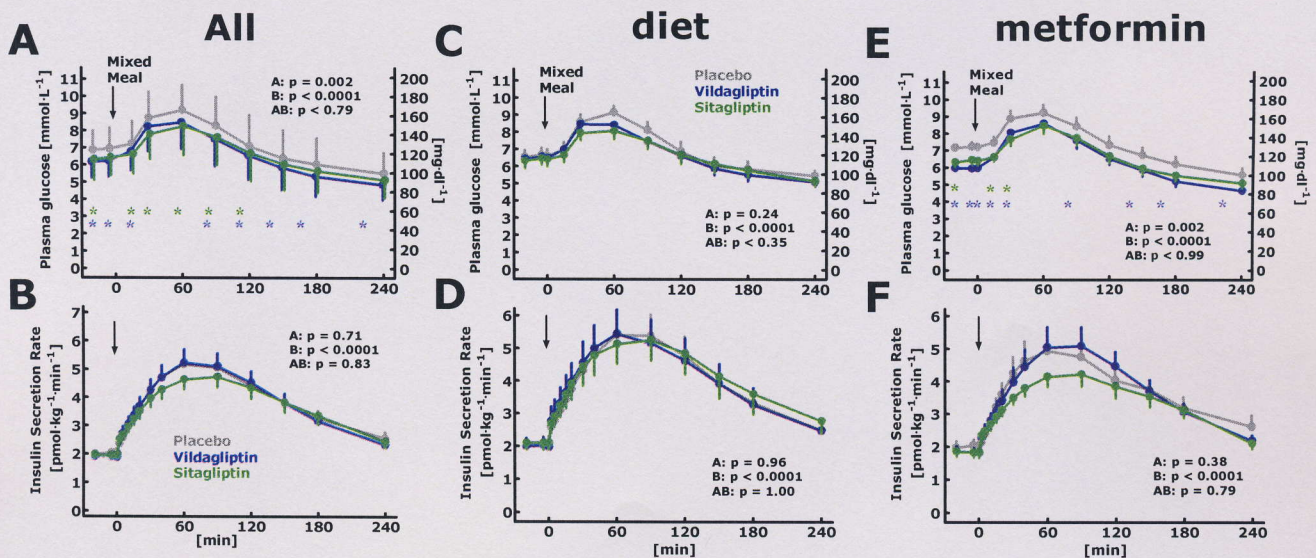
*: P value < 0.05.

Fig. 2 Plasma concentration of capillary glucose (Fig. A, C, E) and insulin secretion rate (Fig. B, D, F) after a standardized mixed meal in the dietary pre-treated group (Fig. C, D) and in the group pre-treated with metformin (Fig. E, F), respectively n = 12, all (Fig. A, B): n = 24.

A: p-value of a difference between the treatments.
B: p-value for the time course of the test.

AB: p-value for an interaction between treatment and time.

*: P value < 0.05.



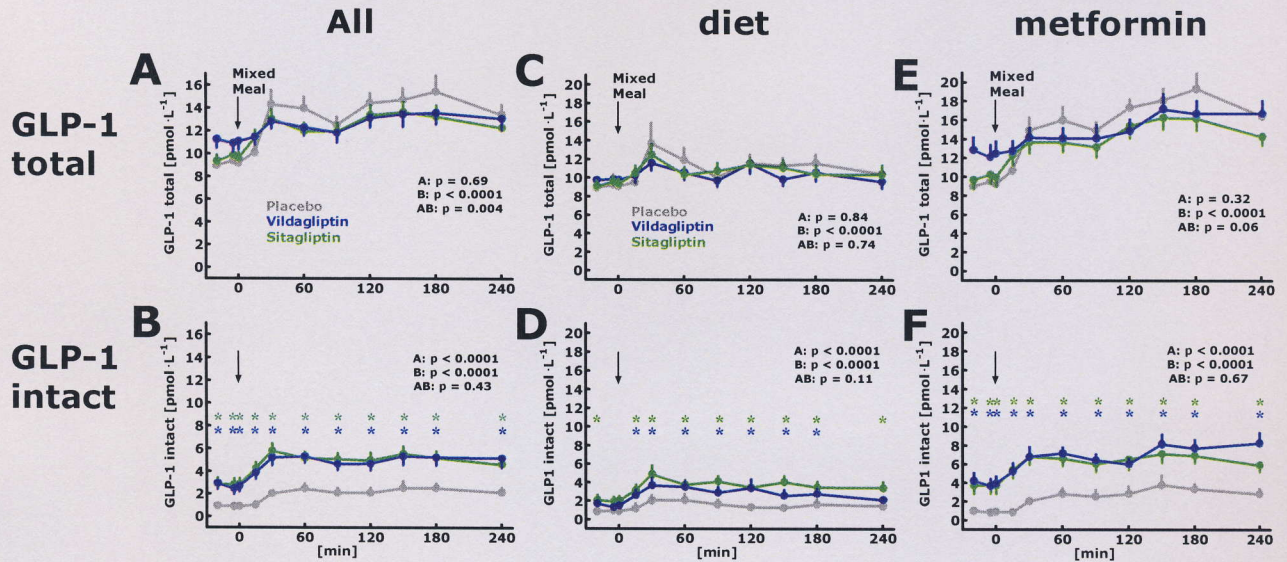


Fig. 3 ▲ Concentration of venous GLP-1 total (Fig. A, C, E) and GLP-1 intact (Fig. B, D, F) under the additional therapy with vildagliptin (blue), sitagliptin (green) and placebo (gray) after a standardized mixed meal in the dietary pre-treated group (Fig. C, D) and in the group pre-treated with metformin (Fig. E, F), respectively $n = 12$, all (Fig. A, B): $n = 24$. A: p-value of a difference between the treatments. B: p-value for the time course of the test. AB: p-value for an interaction between treatment and time.

*: P value < 0.05.

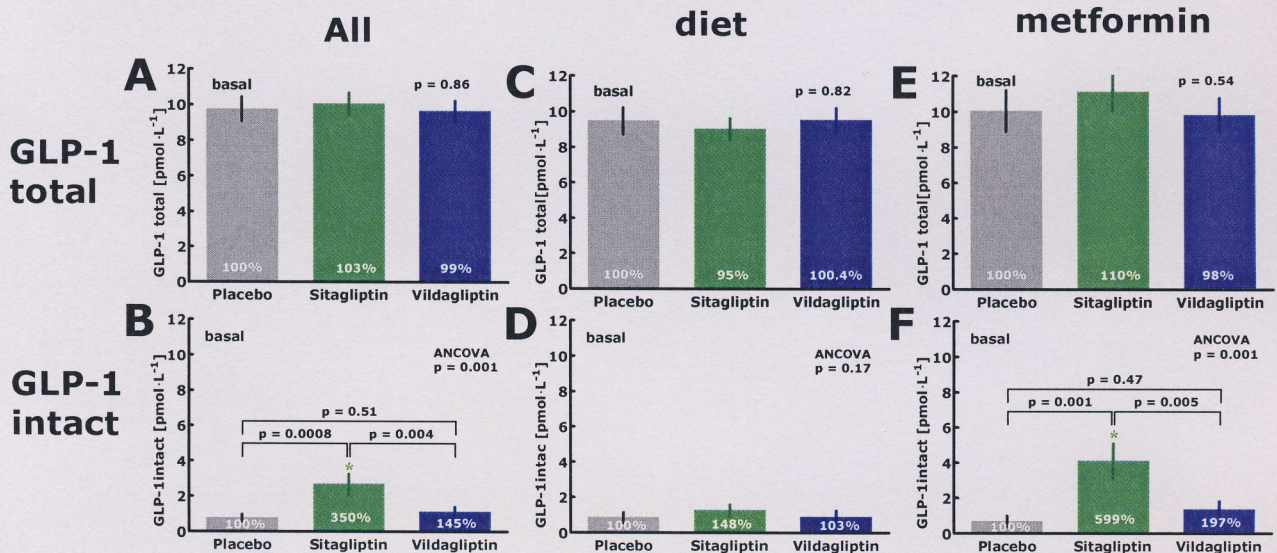


Fig. 4 ▲ Basal concentration of venous GLP-1 total (Fig. A, C, E) and GLP-1 intact (Fig. B, D, F) 1 day after the end of the treatment period with vildagliptin (blue), sitagliptin (green) and placebo (gray) in the group pre-treated with diet (Fig. C, D), metformin (Fig. E, F), respectively $n = 12$, all (Fig. A, B): $n = 24$.

A: p-value of a difference between the treatments.

B: p-value for the time course of the test.

AB: p-value for an interaction between treatment and time.

*: P value < 0.05.

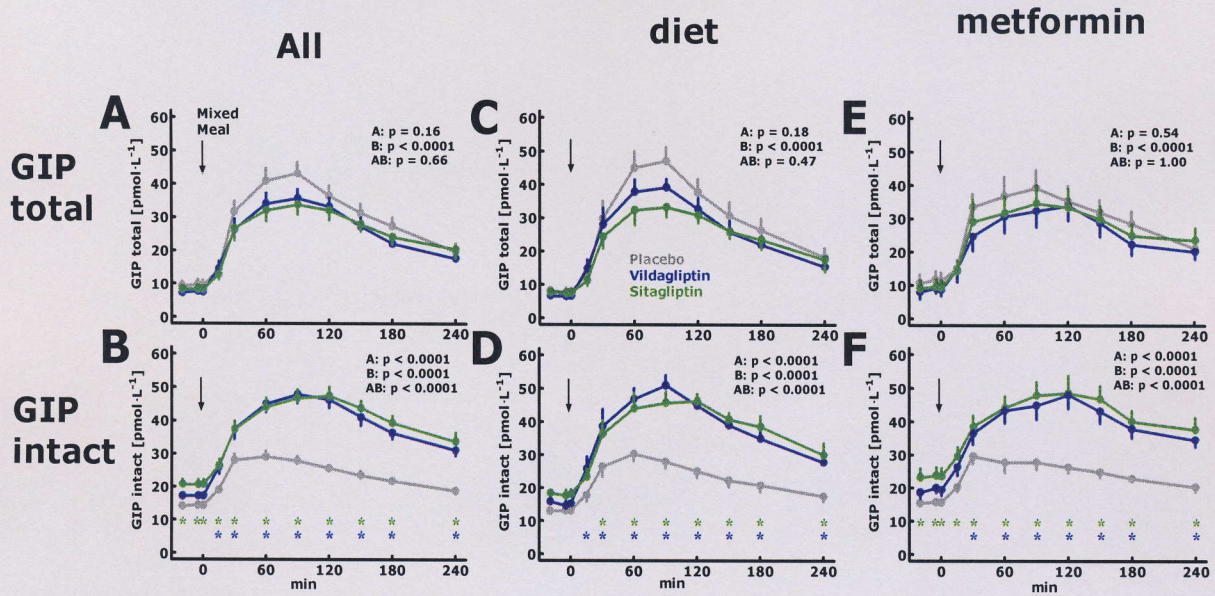


Fig. 5 ▲ Concentration of venous GIP total (Fig. A, C, E) and GIP intact (Fig. B, D, F) under the treatment with vildagliptin (blue), sitagliptin (green) and placebo (gray) after a standardized mixed meal and in the group pre-treated with diet (C, D) and metformin (Fig. E, F), respectively $n = 12$, all (Fig. A, B): $n = 24$.

A: p-value of a difference between the treatments.

B: p-value for the time course of the test.

AB: p-value for an interaction between treatment and time.

*: P value < 0.05.

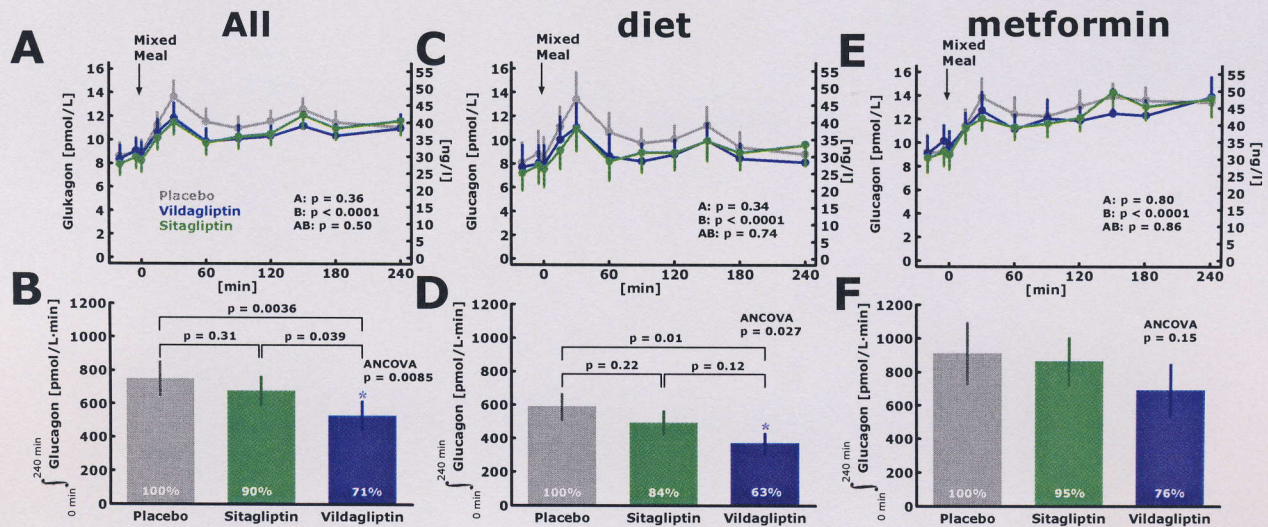


Fig. 6 ▲ Concentration of venous glucagon and AUC (0 – 240 min incremental above basal) under the additional therapy with vildagliptin (blue), sitagliptin (green) and placebo (gray) after a standardized mixed meal and in the group pre-treated with diet (C, D) and metformin (Fig. E, F), respectively $n = 12$. All: $n = 24$.

A: p-value of a difference between the treatments.

B: p-value for the time course of the test.

AB: p-value for an interaction between treatment and time.

*: P value < 0.05.

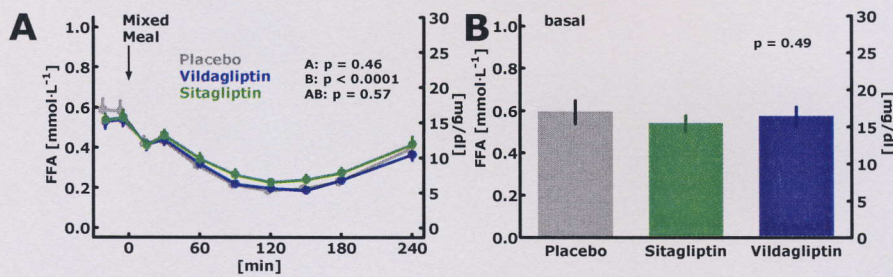


Fig. 7 ▲ Concentration of venous free fatty acids under additional therapy with vildagliptin (blue), sitagliptin (green) and placebo (gray) after a standardized mixed meal (Fig. A) and under basal conditions, 1 day after the end of treatment period (Fig. B)

A: p- value of a difference between the treatments.

B: p-value for the time course of the test.

AB: p- value for an interaction between treatment and time.

*: P value < 0.05.