

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) vom 22.06.2016 zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von

Empagliflozin

**Projektnummer IQWiG A16-12
IQWiG Bericht vom 30.5.2016**

Das IQWiG hat in seiner erneuten Beurteilung von Empagliflozin dieselben Fragen und Vergleichstherapien des vergangenen Verfahrens bewerten müssen. Daher verweisen wir auf die entsprechende damalige Stellungnahme der DDG vom 25. 11. 2014 [1].

Die wesentlichen Gründe für die Neu-Bewertung sind aber der Abschluss der großen randomisierten Plazebo-kontrollierten kardiovaskulären Sicherheitsstudie EMPA-REG Outcome, die u.a. zeigt, dass sogar die Gesamt-Sterblichkeit durch Empagliflozin gesenkt wurde sowie die Markteinführung eines Fixdosispräparates von Empagliflozin mit Metformin [2].

Das IQWiG erkennt diese Studie aus formalen Gründen für die Nutzenbewertung in Deutschland nicht an und ergänzt davon unabhängig einige kritische Anmerkungen zur Studie selbst.

Im Folgenden werden wir auf diese im medizinischen Ergebnis nicht nachvollziehbare und nicht angemessene Bewertung eingehen.

Einleitung zum Thema und medizinischer Hintergrund

Die orale medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes hat sich mit Einführung neuer Antidiabetika wie SGLT-2-Hemmern grundlegend geändert. Die neuen Therapieansätze senken effektiv den Blutzucker, sind hypoglykämiesicher und erhöhen nicht das Körpergewicht. Hierdurch ist eine sichere Individualisierung und Personalisierung der Diabetestherapie, eine wesentliche Forderung internationaler Leitlinien zur Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes, möglich [3]. Unabhängig davon, dass Patienten mit T2DM ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod, Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität haben, sind spezifische Spätkomplikationen des Diabetes, die in einem engen Zusammenhang mit erhöhten Blutzuckerwerten stehen, Schädigungen der kleinen Gefäße (Mikroangiopathie) [4].

Folgen einer Mikroangiopathie sind Schäden und Funktionseinschränkung der betroffenen Organe. Entsprechende Durchblutungsstörungen sind eine wesentliche Ursache für Neu-Erblindung (Retinopathie), Einschränkung der Nierenfunktion (Nephropathie), die sogar ein Nierenersatzverfahren bzw. Dialyse nötig macht, sowie häufig schmerzhaft Veränderungen der Nerven (Neuropathie) bzw. der Sensibilität [4].

Zirka zwei Drittel der Gesundheitskosten in Deutschland bei Diabetes werden durch die Spätkomplikationen verursacht [5].

Daher ist es aus Sicht der DDG, DGIM und DGK ein "historischer Meilenstein", dass mit der EMPA-REG Outcome Studie erstmalig für eine antidiabetische Therapie gezeigt werden konnte, dass durch die Gabe von Empagliflozin, einer Substanz, die pharmakologisch über das neue Therapieprinzip der SGLT-2-Hemmung wirkt, bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes nicht nur der Blutzucker, sondern auch die Gesamt-Sterblichkeit, die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und die Progression einer Verschlechterung der Nierenfunktion signifikant und effektiv gesenkt werden können [2,6].

Patienten, die bereits an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung leiden, haben eine sehr schlechte Prognose, wenn sie eine Herzschwäche bzw. Herzinsuffizienz entwickeln, und 50-90% versterben dann innerhalb der nächsten fünf Jahre. Damit ist die Prognose für diese Patienten schlechter als bei vielen Krebserkrankungen. Empagliflozin konnte in dem Kollektiv von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Vorerkrankungen die Gesamtmortalität relativ um 32% n (entsprechend einer number-needed-to treat von 39 über 3 Jahre) und das relative Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 35% senken; entsprechend hat die European Society of Cardiology (ESC) die Gabe von Empagliflozin bei diesen Patienten im Rahmen ihrer neuen Leitlinie zur Herzinsuffizienz mit einer Empfehlung von IIA aufgenommen [7,8].

Die Dossier-Bewertung durch das IQWiG, auf die Bezug genommen wird, geht zunächst auf die bekannten Fragestellungen ein und dann separat auf die Bewertung der EMPA-REG Outcome Studie.

Zusammenfassung der Dossier-Bewertung vom IQWiG zu bekannten Fragestellungen

Es wurden vier Fragestellungen für die Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens von Empagliflozin analysiert:

1. Monotherapie als Alternative zu Metformin
2. Kombinationstherapie mit einem weiteren Blutzucker-senkenden Substanz (ohne Insulin)
3. Kombinationstherapie mit mindestens zwei weiteren Blutzucker-senkenden Substanzen (ohne Insulin)
4. Kombinationsbehandlungen, die Insulin enthalten

Als Vergleichstherapien wurden Sulfonylharnstoffe, Metformin und Humaninsulin für die IQWiG-Bewertung festgelegt.

Das IQWiG stellt formal fest, dass für die Fragen 1, 3 und 4 "keine relevanten Daten" vorliegen.

Für die Fragestellung 2 würden "keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten" vorliegen.

Damit ist für das IQWiG ein Zusatznutzen "nicht belegt".

Bei der Frage 2 werden an der Studie 1245.28 (Direktvergleich Empagliflozin vs. Glimperid als Add-on zu Metformin) [11,12] u.a.

- die Startdosis 25 mg kritisiert,
- es würde "keine Operationalisierung zum Endpunkt schwere Hypoglykämie" (S.14) vorliegen,

- und der pU würde teilweise spezifische Ergebnisse nicht auswerten, "bei denen sich ein Nachteil von Empagliflozin gegenüber von Glimepirid zeigte (z.B. Erkrankungen der Niere und Harnwege)"

Kommentar der drei unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften

Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes beginnt die orale medikamentöse Therapie mit Metformin. Danach empfehlen die DDG und DGIM weitere Substanzen mit Metformin zu kombinieren, die in der NVL in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt werden [9]. Viele Diabetologen bevorzugen wegen der Hypoglykämiesicherheit und guten Verträglichkeit DPP-4- und SGLT-2-Hemmer gegenüber Sulfonylharnstoffen [10]. Glitazone und Glinide werden in Deutschland nicht mehr durch die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVs) erstattet.

Daher halten wir die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Sulfonylharnstoffen für nicht mehr adäquat.

In Bezug auf die Kritik zur Studie 1245.28 weisen wir daraufhin, dass "eine Operationalisierung" zur Erfassung von Hypoglykämien in aller Regel dem Standard nach erfolgt. Unabhängig davon ist das Wirkprinzip und die Substanz nicht per se mit Hypoglykämien assoziiert, was schon in vielen Studien zuvor und auch nochmals in der EMPA-REG Outcome Studie (siehe unten) belegt worden ist [2,6,11,12].

Die Formulierung und Unterstellung, dass der pU unerwünschte Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht zeigen würde und die angeblich zum "Nachteil" von Empagliflozin gegenüber Glimepirid beständen, halten wir für falsch. EMPA-REG Outcome (siehe unten) belegt einen Nutzen in Bezug auf Nierenfunktion und die Zahlen zu Harnwegsinfekten und genitalen Pilzinfektionen sind aus dem gesamten Studienprogramm bekannt.

Der Terminus "Vergleichstherapie" suggeriert, dass es eine bereits ausreichende Diabetes-Versorgung gibt. Nur die Minderzahl aller Patienten ist aber mit den herkömmlichen Diabetes-Medikamenten ausreichend eingestellt, so dass neue Therapieansätze auch als "Ergänzung" bzw. Erweiterung beurteilt werden müssen [13,14].

Dies heißt z.B., ob die zusätzliche Gabe eines neuen Medikamentes mit besserer Blutzuckereinstellung und damit verbundener Senkung der Morbidität sowie Mortalität verbunden ist. Genau diesen Sachverhalt hat die große Studie EMPA-REG OUTCOME untersucht. Diese Fragestellung ist insbesondere deshalb nicht trivial, da klar ist, dass keine Beziehung zwischen Mortalität und HbA1c im Bereich 7-9% besteht, d.h. nur besonders niedrige bzw. hohe HbA1c Werte sich auf die Mortalität auswirken mit der heute üblichen Diabetestherapie.

EMPA-REG Outcome Studie: eine Meilenstein-Studie für die Diabetologie und Kardiologie

Im Folgenden wird die Studie EMPA-REG-Outcome kurz basierend auf der initialen Publikation zusammengefasst. Anschließend werden Kritikpunkte des IQWiG zusammengefasst und unsererseits kommentiert.

Die EMPA-REG OUTCOME Studie untersuchte den Effekt des SGLT2-Inhibitors Empagliflozin (10 oder 25 mg/Tag) im Vergleich mit einer Standard-Therapie auf das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität. 7020 Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil und länger bestehendem Typ-2-Diabetes (>5 Jahre in 82%

der Patienten) wurden im Mittel 3,1 Jahre beobachtet. Einschlusskriterien waren bereits aufgetretener Myokardinfarkt oder Schlaganfall, gesicherte CAD, instabile Angina pectoris, oder gesicherte periphere arterielle Okklusion [2,6].

Empagliflozin senkte das Risiko für den primären Endpunkt (Kombination aus Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall) signifikant (Absolutes Risiko 10.5% in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und 12,1% in den Kontrollen; Relatives Risiko (HR) in der Empagliflozin-Gruppe 0.86; Konfidenzintervall 0.74-0.99; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit und $p = 0.04$ für Überlegenheit). Dieser Effekt wird vor allem durch eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,62; $p < 0,001$) getrieben; die gesamte Mortalität war ebenfalls signifikant gesenkt (HR 0,68; $p < 0,001$). Die Subgruppenanalyse ergab eine konsistente Risikosenkung für kardiovaskulären Tod in allen Subgruppen. Aus den Daten errechnet sich, dass nur 39 Patienten über den Studienzeitraum behandelt werden mussten, um einen Todesfall zu verhindern [2].

In der Empagliflozin-Gruppe war zudem das Risiko für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant niedriger (2,7% vs. 4,1%; HR 0.65; $p < 0,002$); andere, wichtige sekundäre Endpunkte wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, sowie Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris waren nicht signifikant verändert [7]. In der gerade erfolgten Analyse der mikrovaskulären Ereignisse zeigte sich, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion um 6,1 % (absolut) gesenkt werden konnte (relative Risikoreduktion: 0,61; 95% Konfidenzintervall, 0,53 – 0,70; $P < 0.001$) und die relative Risikoreduktion für ein definitives Nierenersatzverfahren 55% betrug. Der Verlauf der eGFR war für beide Dosierungen von Empagliflozin (10 mg und 25 mg) vergleichbar [6].

Das grundsätzliche Design dieser Studie war das einer kardiovaskulären Sicherheitsstudie. Daher werden wir im Folgenden kurz die unterschiedlichen Prinzipien des Designs von kardiovaskulären Endpunktstudien erläutern, da es für die Einschätzung der Ergebnisse und der Beurteilung durch das IQWiG wichtig ist:

Bei kardiovaskulären Endpunktstudien werden drei unterschiedliche Designs bzw. Arten von Studien unterschieden, d.h. Vergleich von Therapiestrategien, Überlegenheits- und Sicherheitsstudien. Bei einem Vergleich von Therapiestrategien wird bei vergleichbarer Absenkung des Risikofaktors gefragt, ob zwischen zwei Substanzen ein Unterschied in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse besteht. Bei Überlegenheitsstudien wird der Risikofaktor im Vergleich zur Placebo-Gruppe gesenkt; beste Beispiele sind die Statinstudien [15,16].

Hingegen hat die Food and Drug Administration (FDA) der USA im Jahre 2008 auf Grund der kardiovaskulären Daten zu Rosiglitazon beschlossen, dass für neue Diabetes-Medikamente im Rahmen der Zulassung zeitnah kardiovaskuläre Sicherheit nachgewiesen werden muss [17]. Sicherheitsstudien sind daher so angelegt, dass die zu untersuchende Substanz zwar mit Placebo verglichen wird, dass aber auch im Placebo-Arm der Studie der zu beeinflussende Risikoparameter, in diesem Falle HbA1c bzw. Blutzucker, studienprotokoll-gemäß vergleichbar gesenkt wird. Daher testet ein solches Studiendesign allein die Frage, ob ein Medikament einen eigenen bzw. möglicherweise auch von der Blutzuckersenkung unabhängigen toxischen oder ggf. sogar günstigen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko hat. Das heißt, falls die Ergebnisse Sicherheit belegen, kann getestet werden, ob eine Überlegenheit besteht, wobei es dann eher unwahrscheinlich ist, dass die Blutzuckersenkung, den entscheidenden Effekt ausmacht [2,18-22].

Da im Falle von EMPA-REG Outcome Effekte von Empagliflozin auf die kardiovaskulären Endpunkte möglich sind, die nicht primär mit der Blutzuckersenkung verbunden sind, ist es aus unserer Sicht für das Verständnis an dieser Stelle wichtig, einmal kurz den Wirkmechanismus von Empagliflozin zusammenzufassen:

SGLT (Sodium-Glukose-Transporter)-2-Hemmer, wie Empagliflozin, inhibieren kompetitiv diesen Transporter, der fast ausschliesslich im proximalen Tubulus der Niere vorkommt. Normalerweise werden mit den 180 Litern Primärharn pro die auch ca. 180g Glukose filtriert, die zu > 90% durch den SGLT-2-Transporter rückresorbiert wird, der Rest erfolgt durch einen sogenannten SGLT-1-Transporter, zur Übersicht siehe [23]. Die Rückresorption von Glukose ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Kontrollpersonen sogar erhöht. Die Gabe von hochselektiven SGLT-2-Hemmern führt zu einer Absenkung der sogenannten "Nierenschwelle" und in Folge zu einer therapeutisch gewünschten Ausscheidung von ca. 70-80 g Glukose über 24 Stunden. Hierdurch wird nicht nur der Blutzucker bzw. das HbA1c gesenkt, sondern wahrscheinlich kommt es auch durch den Kalorienverlust (70-80 g Glukose entsprechen ca. 280-320 kcal) zu einer Gewichtsreduktion von ca. 3-5-kg. Zudem hat die therapeutisch gewünschte Glukosurie eine osmotische Wirkung und senkt den systolischen Blutdruck um ca. 4-6 mmHg im Vergleich zu Plazebo. In Bezug auf den Wirkmechanismus haben kürzlich Studien gezeigt, dass die SGLT-2-Hemmung die Insulinsensitivität und glukosevermittelte Insulinsekretion verbessern können sowie möglicherweise auch Substrate, die für den Stoffwechsel des Herzens und der Niere wichtig sind, beeinflussen [6,24,25].

Da EMPA-REG Outcome eine Sicherheitsstudie war, wurde kein wesentlicher Unterschied im HbA1c beobachtet, aber durchaus -entsprechend des oben dargestellten Wirkmechanismus- für Körpergewicht und Blutdruck. Bei dieser Studie war das HbA1c unter Empagliflozin z.B. nach 94 Wochen um 0,42%, nach 206 Wochen um 0,24% niedriger, als in der Plazebo-Gruppe. Der Blutdruck wurde über die gesamte Studiendauer im Mittel um ca. 4 mmHg gesenkt, Körpergewicht und Taillenumfang um ca. 2 kg (Woche 108) bzw. 2 cm [2,6,26].

Zusammenfassung der IQWiG-Bewertung von EMPA-REG Outcome

Das IQWiG erkennt diese Studie für eine Nutzenbewertung in Deutschland nicht an und führt hierzu einige Argumente auf, die wiederum das Design und die Vergleichstherapie betreffen:

- "Der pU legt zur Empa-Reg Outcome Studie hingegen keine Auswertungen vor, die einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen" (Zitat S. 8). Weiter auf S. 21: "Der Zusatznutzen ist auch für die Teilpopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Eine solche Auswertung legt der pU nicht vor".
- "Bei einer Studie wie der EMPA-REG Outcome Studie, bei der keine definierte Vergleichstherapie eingesetzt wurde, sondern die Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung regionaler Begebenheiten erfolgte, ist damit zum einen die Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse auf deutsche Verhältnisse zu hinterfragen" (Zitat S. 66).
- Die behandelnden Ärzte hätten die vorhandenen Therapieoptionen nicht "ausgeschöpft" (Zitat S. 8).
- Die Fragestellung, ob die zusätzliche Gabe von Empagliflozin einen Vorteil habe" ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant" (Zitat S. 9).

Zusätzlich werden noch einige Punkte vom IQWiG kritisch hervorgehoben:

- "Die in der EMPA-Reg Outcome eingesetzte Behandlung entspricht keiner angemessenen Behandlungsweise" (Zitat S. 9 u. S. 82).
- Die "studieneigene Definition der Eskalationsnotwendigkeit der antihyperglykämischen Therapie sei nicht konsequent beachtet worden." (Zitat S. 9 u. S. 82).
- "Auch der hohe Anteil hypertensiver Patienten, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwerts von 140 mmHg lag, legt den Schluss nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes nicht ausgeschöpft wurden" (Zitat S. 9 u. S. 82).
- Es fänden sich deutliche regionale Unterschiede, d.h. der Effekt in Lateinamerika und Asien wäre größer als in Europa, und es gäbe keine Regionen spezifischen Daten zur Behandlungsqualität. Zitat (S.66):..."dass der in der Studie beobachtete Vorteil von Empagliflozin erheblich durch einen Unterschied in den Regionen Lateinamerika und Asien bedingt ist, ein solcher Unterschied jedoch in der Region Europa nicht sichtbar ist."

Kommentar der drei unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften

EMPA-REG Outcome ist eine internationale von der FDA auch im Design geforderte Sicherheitsstudie.

Die Therapie im Placebo-Arm sowie zur Einstellung der anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie z.B. Blutdruck, sollte in EMPA-REG Outcome gemäß Studienprotokoll entsprechend der lokalen Leitlinien erfolgen. Dies ist ein sehr übliches Vorgehen bei internationalen Studien und spiegelt auch die Versorgungsrealität wider. Wenn solche Eskalationen per Protokoll dann nicht effektiver umgesetzt werden, ist das die Versorgungsrealität. Dies sind dann Versorgungsdaten, die man wissenschaftlich anerkennen muss. Wenn in dieser Versorgungssituation die zusätzliche Gabe einer Substanz das Schicksal der Betroffenen einschließlich der Sterblichkeit ändert, ist es wiederum aus unserer Sicht unangemessen dem pU vorzuwerfen, dass die Behandlungssituation doch eigentlich im Placebo-Arm besser sein sollte. Eine Therapie ist nur so gut, wie sie auch verabreicht und eingenommen wird, ein Sachverhalt der Versorgungsforschung und praktischen Medizin.

Der Schlussfolgerung des IQWiG, dass die Ergebnisse für bestimmte Region nicht gelten folgen wir nicht. Zwar ist z.B. für Europa die HR für das primäre composite outcome 1 (0.8-1.3), aber für den kardiovaskulären Tod immer noch 0.7 (0.5-1.0). Entscheidend ist aber, dass solche post-hoc Analysen wissenschaftlich äußerst umstritten sind. Es ist nicht statthaft, post hoc durch Subgruppenbildung mit einer kleineren Fallzahl auf einen Effekt zu testen, der valide nur an einer großen Kohorte getestet werden kann, wie sie für die Studie a priori berechnet war. Zudem zeigen die Daten noch nicht einmal biometrisch, dass eine Effektmodulation vorliegen könnte. Im Modul 4B zeigt die Tabelle 4-57 für die Regionen keinen spezifischen Interaktionswert für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod.

Verwunderlich ist auch, dass das IQWiG auf die zahlreichen Daten zur Sicherheit nicht eingeht; dies waren Fragen bei der initialen Bewertung. Daher erlauben wir uns dies zu tun: Es gab in dieser Studie keine erhöhte Tumorrates, es gab kein erhöhtes Hypoglykämierisiko, es gab unter sachgerechter Anwendung keine signifikant erhöhte Rate an Ketoazidosen. Die Genitalinfektionen waren bei Männern um 3-4% erhöht, bei

Frauen um 6-8%. Die Rate einfacher oder komplizierter Harnwegsinfekte inklusive Urosepsis war nicht signifikant erhöht.

Ferner geht das IQWiG nicht auf die Daten zu mikrovaskulären Komplikationen ein. In Modul 4D zeigt sich in Tabelle 4-43 für Empagliflozin im Vergleich zu Plazebo in RCT ein signifikant niedrigeres relatives Risiko für die Zeit bis zur Entwicklung eines ersten kombinierten mikrovaskulären Endpunkts von immerhin 38%!

Die Entwicklung bzw. Progression einer Nierenfunktionsstörung wurde ebenfalls in EMPA-Reg-Outcome untersucht. Die Ergebnisse sind in Modul 4D auf den Seiten 92 folgend dargelegt. Die Daten hierzu wurden am 14.6.2016 im New England Journal of Medicine publiziert [6]. Diese Ergebnisse belegen, dass das relative Risiko für eine Verschlechterung der Nephropathie signifikant um 39% gesenkt wird (Tab 4-47), das Auftreten einer Makroalbuminurie um 38% (Tab 4-48) und die Wahrscheinlichkeit der Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Blut begleitet durch eine eGFR ≤ 45 ml/min./1,73m² um 44% gesenkt wird.

Das sind klinisch eindrucksvolle Daten der Nephroprotektion. Es wurde vom IQWiG auf diese Ergebnisse, die im Modul 4D des Dossiers dem IQWiG bereits vorlagen, nicht eingegangen.

Empagliflozin und Leitlinien von Fachgesellschaften

Auf Grund der EMPA-REG Outcome Studie hat u.a. die Deutsche Diabetes Gesellschaft im Rahmen einer Ergebnisbewertung im November 2015 durch den Pharmakotherapie-Ausschuss empfohlen, Patienten, die dem Studienkollektiv entsprechen, mit Empagliflozin zusätzlich zu behandeln.

Die ESC (European Society of Cardiology) hat gerade im Mai 2016 Empagliflozin mit Evidenz-Klasse IIa/Level B in ihre Leitlinien zur Herzinsuffizienz aufgenommen: "Empagliflozin should be considered in patients with type 2 diabetes in order to prevent or delay the onset of heart failure" [8, Seite 19].

Bewertung der drei unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften

Im Methodenpapier des IQWiG aus dem Jahre 2015 wertet das IQWiG Ergebnisse als "Beleg", wenn eine Studie mit "hoher qualitativer Ergebnissicherheit" vorliegt; dies ist für EMPA-REG Outcome der Fall [27]. Ein Zusatznutzen soll laut demselben Papier als „erheblich“ eingestuft werden, wenn das Risiko für Gesamt-Sterblichkeit durch eine Therapie deutlich niedriger ist, der Schwellenwert wird mit 0,85 angegeben. Das gilt auch, wenn das relative Risiko für schwerwiegende Symptome oder Folgen um mindestens 25% gesenkt wird, bei einem vorliegenden absoluten Risiko für die Komplikation von $\geq 5\%$.

In Bezug auf Empagliflozin und EMPA-REG Outcome sind die Daten hierzu wie folgt:

Die Gesamt-Sterblichkeit wurde relativ um 32% gesenkt, der "Schwellenwert" von 0,85 wird also mit 0,68 deutlich unterschritten! Die absolute Ereignisrate lag bei 8,3% versus 5,7%. Der kardiovaskuläre Tod als schwerwiegende Folge wurde relativ um 38% gesenkt mit einer absoluten Ereignisrate im Plazebo-Arm von 5,9%.

Auf der Basis der vorliegenden Studiendaten und unter Bezugnahme auf die Bewertungskriterien des IQWiG sehen wir einen

Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
für die Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung.

Zusammenfassung:

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) halten die Beurteilung von Empagliflozin durch das IQWiG medizinisch für nicht sachgerecht.

Die EMPA-REG Outcome Studie ist eine sehr große Plazebo-kontrollierte RCT an mehr als 7000 Patienten, die zeigt, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Vorerkrankungen Empagliflozin die Gesamtsterblichkeit sowie makrovaskuläre (kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und mikrovaskuläre (Nephropathie) Komplikationen signifikant senken kann. Außer vermehrter Genitalinfektionen um die 5% traten keine klinisch relevanten Nebenwirkungen auf. Diese Ergebnisse müssen aus Sicht der DDG, DGIM und DGK als Beleg für die Bewertung eines erheblichen Zusatznutzens gewertet werden.

Literatur:

1. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zum IQWiG - Bericht (Dossierbewertung A14 - 26) vom 13.11.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin im Auftrag des G - BA §35a SGB V http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_DGIMStellungnahme_Empagliflozin_20141123.pdf (Zugriff am 16.06.2016)
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015 Mar;58(3):429-42
4. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet.* 1998;352(9131):837-53
5. Bächle C, Andrich S, Icks A. Gesundheitsökonomische Aspekte des Diabetes mellitus. In: *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016. Die Bestandsaufnahme.* Herausgeber: diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe und Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Kirchheim + Co GmbH Verlag, Mainz 2015. ISSN 1614-824X
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jun 14. [Epub ahead of print]
7. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at

- high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1526-34
8. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2016/06/08/eurheartj.ehw128.full.pdf> (Zugriff am 16.06.2016)
 9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014.
<http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de> (Zugriff am 16.06.2016)
 10. Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Schreiber S, Siegel E, Matthaei S. Praxisempfehlungen DDG/DGIM - Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2015; 10 (Suppl 2): S140–S151
 11. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:129
 12. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):691-700
 13. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1613-24
 14. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In *Standards of Medical Care in Diabetes—2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S52–S59
 15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7-22
 16. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2005-16
 17. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf> (Zugriff am 16.06.2016)
 18. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327-35
 19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR,

- Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26
20. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42
 21. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57
 22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jun 13. [Epub ahead of print]
 23. Raskin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29(5):347-56
 24. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016 Jun 11. pii: dc160330. [Epub ahead of print]
 25. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016 Jun 11. pii: dc160542. [Epub ahead of print]
 26. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE: The sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin reduces blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 33 (Suppl 1), e53 (2015)
 27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 4.2 vom 22.04.2015.
[https://www.iqwig.de/download/IQWiG Methoden Version 4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) (Zugriff am 16.06.2016)

Autoren:

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen)

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Prof. Dr. Stefan Frantz (Halle)

Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen)

Prof. Dr. Tim Friede (Göttingen)

Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt)

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann (Göttingen)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. Dr. h.c. Ulrich R. Fölsch (Kiel)

Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn)