

Stellungnahme der DDG zu der Dossierbewertung (A19-49, Version 1.0, Stand 29.08.2019) des IQWiG zur Nutzenbewertung der Fixkombination von Empagliflozin/Linagliptin für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 35a SGB V

Diese Fixdosiskombination ist für Deutschland ein weiteres Präparat von zwei effektiven und sicheren oral wirksamen Blutzucker-senkenden Therapieprinzipien bei Typ-2-Diabetes, einem SGLT-2-Hemmer (Empagliflozin) und einem DPP-4-Hemmer (Linagliptin).

Klinischer Hintergrund

Empagliflozin wurde in der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) 2016 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in der Kombinationstherapie mit Metformin auf Basis der Daten der EMPA-REG Outcome-Studie attestiert. Dementsprechend wurde in die Neuauflage des Disease-Management-Programms für Typ-2-Diabetes im April 2017 dieser Zusatznutzen für Empagliflozin aufgenommen [1,2]. Linagliptin ist in Deutschland derzeit nicht im Handel. Beide Substanzen, der SGLT-2-Hemmer Empagliflozin sowie der DPP-4-Hemmer Linagliptin sind Hypoglykämie-sicher und nicht mit einer Gewichtszunahme verbunden, so dass hier neben der Blutzuckersenkung zwei wichtige Therapieziele der "Praxisempfehlungen" der DDG, der Leitlinien der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) sowie den gemeinsamen Empfehlungen der ADA und der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) umgesetzt werden [3-5].

International setzt sich hiermit ein Therapie-Algorithmus durch, der u.a. eine Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Insulin "so spät wie möglich" impliziert. Die Gründe liegen zum einen in der Komplexität der Therapie (spezielle Schulungen, Selbstkontrollen, Dosisanpassungen) und zum anderen bei dem potentiellen Hypoglykämie-Risiko, das mit einer Insulintherapie verbunden ist. Eine frühe Insulintherapie hat außerdem in einer kardiovaskulären Sicherheitsstudie keinen Vorteil für die insulinbehandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit oralen Antidiabetika gezeigt [6]. Nicht selten kommt es auch bei einer zu frühen und intensiven Insulintherapie zu einer unerwünschten Gewichtszunahme. Hypoglykämien sind in verschiedenen Studien auch bei Insulintherapie mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Komplikationen und Sterblichkeit assoziiert [7,8].

Auf Grund neuer effektiver Therapiealternativen mit sicherem Wirkprinzip findet in den internationalen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes ein klinisches Umdenken statt, d.h. in der klinischen Praxis wird vor Beginn einer Insulintherapie eine orale Blutzucker-senkende Therapie bis hin zur Triple-Therapie empfohlen. In diesem Sinne ist eine Fixkombination begrüßenswert, die erstmalig zwei neue Wirkprinzipien (DPP-4-Hemmung und SGLT2-Hemmung), die sich in der klinischen Praxis bewährt haben, kombiniert.

Darüber hinaus gibt es zunehmend Daten zu positiven kardiovaskulären- und renalen Endpunkten für verschiedene SGLT-2-Hemmer, die unabhängig vom glykämischen Effekt dieser Substanzen zu sehen sind. In der EMPA-REG-Outcome Studie wurde eine signifikante Reduktion der Nephropathie-Progression im Studienzeitraum beobachtet [9]. Auch für Dapagliflozin gibt es ähnliche Daten aus der DECLARE Studie [10]. Die CREDENCE Studie mit Canagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und schon bestehender albuminurischer Nierenerkrankung zeigte einen signifikanten Vorteil im Behandlungsarm mit Canagliflozin und musste aufgrund dessen schon vorzeitig beendet werden [11]. Diese Studien zeigen auch signifikante Vorteile der SGLT-2-Hemmer bezüglich Herzinsuffizienzparametern [1,12,13]. Aus diesem Grund werden in den gerade neu aufgelegten gemeinsamen Empfehlungen der Europäischen Kardiologengesellschaft

(ESC) und der EASD SGLT-2-Hemmer gerade für Patienten mit Typ-2-Diabetes und vaskulärer Vorerkrankung bzw. Herzinsuffizienz als Zweitlinientherapie nach Metformin empfohlen mit Evidenzklasse I Level A empfohlen, um kardiovaskuläre Endpunkte zu vermindern [14].

Die DPP-4-Hemmer (Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin) haben in den kardiovaskulären Sicherheitsstudien gegenüber Standardtherapie nicht-Unterlegenheit und damit kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt [15-18]. In den oben genannten Leitlinien und Empfehlungen sind sie aufgrund ihrer Hypoglykämiesicherheit und Gewichtsneutralität in Dreifachkombination mit Metformin und einem SGLT-2-Hemmer für die folgenden Patientenkohorten empfohlen:

- Patienten mit kardiovaskulärer- oder renaler Erkrankung oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko
- Patienten, bei denen Hypoglykämievermeidung ein wichtiges Therapieziel ist

Innerhalb der Substanzklasse der DPP-4-Hemmer ist Linagliptin die einzige Substanz, die auch bei eingeschränkter Nierenfunktion aller Schweregrade ohne Dosisanpassung weiter gegeben werden kann.

Die Aufgabenstellung für das IQWiG war:

"... die Bewertung des Zusatznutzens der Fixdosis-kombination aus Empagliflozin und Linagliptin (Empagliflozin/Linagliptin) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und 1 der Monosubstanzen von Empagliflozin/Linagliptin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.." [Seite 3]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist:

Humaninsulin + Metformin oder, Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Im Studienpool fanden sich keine RCTs, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Das IQWiG kommt nach einer angemessenen und umfangreichen Daten- und Studienrecherche zu folgendem Ergebnis [Seite 4]:

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Im Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A) [Seite 13] beurteilt das IQWiG die Datenlage:

Der pU beschreibt, dass keine Studien für einen direkten Vergleich von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Er gibt jedoch an, dass Ergebnisse der zulassungsrelevanten placebokontrollierten Phase-III-Studien 1275.9 und 1275.10 für Empagliflozin/Linagliptin sowie die jeweiligen kardiovaskulären Outcome-Studien der Einzelsubstanzen (1218.22 [CARMELINA] und 1218.74 [CAROLINA] für Linagliptin [7,8] und 1245.25 [EMPA-REG OUTCOME] für Empagliflozin [3]) unterstützende Evidenz zur Charakterisierung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin liefern. Für diese Studien beschreibt der pU jeweils das Studiendesign, die Studienpopulation sowie Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit.

Die vom pU dargelegten Studien zur unterstützenden Evidenz sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin nicht relevant: In den Studien 1275.9 und 1275.10 wird Empagliflozin/Linagliptin nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. In den weiteren vorgelegten Studien CARMELINA, CAROLINA und EMPA-REG OUTCOME werden jeweils die Einzelsubstanzen Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME) oder Linagliptin (CARMELINA, CAROLINA) und nicht die Fixdosiskombination untersucht.

Hierzu nimmt die DDG wie folgt kommentierend Stellung:

Es ist richtig, dass keine Studien zur o. a. Vergleichstherapie vorgelegt werden. Studien mit Humaninsulin werden in aller Regel nicht mehr durchgeführt, da dies nicht der Versorgungsrealität entspricht. Insulin-Analoga sind der medizinische Standard, vor allem beim Einsatz von Basalinsulinen.

Grundsätzlich ist die DDG der Auffassung, wie bereits regelhaft auch im Rahmen anderer Dossierbewertungen dargelegt, dass unabhängig von einer existierenden Studienlage ein Vorteil für den Patienten gesehen wird, wenn eine auch aus Patientensicht gefährliche Hypoglykämie-assoziierte Therapie vermieden werden kann. Die Wirkprinzipien beider Substanzen der neuen Fixkombination sind Hypoglykämie-sicher! Dies lässt das IQWiG in seinem Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen aus Modul 4 A außer Acht und berücksichtigt hier auch nicht die o.g. Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften. Aus Sicht der DDG sind die Ergebnisse der Studien zur oralen Dreifachtherapie mit Metformin, Linagliptin plus Empagliflozin [19], sowie Metformin, Empagliflozin plus Linagliptin [20] geeignet, um gerade die diesbezügliche Therapiesicherheit zu zeigen. Auch in den kardiovaskulären Sicherheitsstudien EMPA-REG Outcome, CARMELINA und CAROLINA waren die Hypoglykämieereignisse im jeweiligen Interventionsarm geringer als im Vergleichsarm mit Standardtherapie [1,16,21].

In Kapitel 3 "Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie" bemängelt das IQWiG die z.T. lückenhafte Datenlage, die aus unterschiedlichen nicht vollständigen Datenbasen gewonnen wurden. Hier stimmt die DDG dem IQWiG zu und bekräftigt seine in der Nationalen Diabetes-Strategie formulierte Forderung nach einem umfassenden Diabetesregister.

Zusammenfassung:

Das IQWiG stellt zu Recht fest, dass ein direkter Vergleich mit einer o. g. zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt und kommt daher aus formalen Gründen zu dem Schluss, dass kein Zusatznutzen vorliegt.

Dies widerspricht allerdings dem klinischen Bedarf und einer klinischen Situation mit potenziellem Zusatznutzen, der sich in dem Verfahren in der Form nicht darstellt und nicht abgebildet werden kann. Die DDG würde es allerdings begrüßen, wenn dies im adäquaten klinischen Kontext abschließend diskutiert und bewertet wird. Dies sollte auch Probleme mit Sprachbarrieren und Migrationshintergrund oder aus anderen Gründen schwer erreichbare Therapiekompetenz und Therapieautonomie (z. B. geriatrische Patienten) bei einer Insulintherapie im Vergleich zur Option einer oralen Medikation berücksichtigen; jede Insulintherapie ist aufwendig, kompliziert und birgt inhärent ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien. Sie sollte bei Typ-2-Diabetes nur durchgeführt werden, wenn das individuelle Therapieziel durch andere Maßnahmen nicht erreicht werden kann. Diesbezüglich wird ergänzend auch auf die Stellungnahme der DDG zum Nutzenbewertungsverfahren der Fixkombination von Ertugliflozin/Sitagliptin für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vom 30.08.2018 verwiesen [22]. Die DDG sieht daher in einer Patientenpopulation analog der EMPA-REG-Outcome-Kohorte einen Zusatznutzen in der oralen Dreifachtherapie mit Metformin, Empagliflozin und Linagliptin bei den Patienten, bei denen Hypoglykämievermeidung ein wichtiges Therapieziel ist oder bei denen eine Insulintherapie nicht umgesetzt werden kann.

Berlin, den 20.09.2019

Literatur:

1. 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; 373(22): 2117-2128
2. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2924/2017-04-20_DMP-A-RL_Aenderung-Anlage-1_DMP-Diabetes-mellitus_BAnz.pdf
3. Landgraf R, Kellerer M, Aberle J, Fach EM, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, Klein H, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Schreiber S, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2018; 13 (Suppl 2): S144-S165
4. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S90-S102
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–2701
6. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):319-328
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-139
8. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Ocampo Francisco AM, Barner Lekdorf J, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*. 2018; 61(1): 48-57
9. 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; 375(4): 323-334
10. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(8): 606-617

11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24): 2295-2306
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347-357
13. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompoint S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Capuano G, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Sun T, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Rosenthal N, Brenner BM, Perkovic V. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation.* 2019; 140(9): 739-750
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovi PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC for the The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2019; 00; 1-69; doi:10.1093/eurheartj/ehz486 [Epub ahead of print] <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD>
15. 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; 369(14): 1327-1335
16. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321(1): 69-79
17. 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; 369(14):1317-1326

18. 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; 373(3): 232-242
19. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes Care.* 2017; 40(2): 201-209
20. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, Götz S, Maldonado-Lutomirsky M, Woerle HJ, Broedl UC. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(2): 266-274
21. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Espeland MA, Bluhmki E, Mattheus M, Ryckaert B, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAGliptin Versus Glimpiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res.* 2015; 12(3): 164-174
22. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2018/18-08-30_Stellungnahme_IQWiG_Ertugliflozin_Sitagliptin.pdf