

Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2)

Projektnummer IQWiG A21-158 / IQWiG Bericht Nr. 1307 vom 25.02.2022

Einleitung SGLT-2 Inhibitoren und "Medizinischer Standard" der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Hemmstoffe des "sodium glucose transporters" (SGLT) der Isoform 2 (SGLT2-Inhibitoren, Abkürzung SGLT2i) wie Ertugliflozin sind oral wirksame Arzneimittel, die über eine Hemmung des Natrium-Glukose-Transporters am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Die Substanzklasse der SGLT2i wurde primär zur Therapie des Typ-2-Diabetes (T2D) entwickelt, bei dem durch die spezifische SGLT2i-Wirkung die zuerst passiv glomerulär filtrierte Glukose später im proximalen Tubulus nicht mehr vollständig rückresorbiert wird und zur gesteigerten renalen Ausscheidung von Glukose führt. Auch Natrium wird vermehrt ausgeschieden. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patienten mit T2D sondern auch bei Individuen ohne Stoffwechselerkrankungen auf. Bereits in den Zulassungsstudien für SGLT2i für die Diabetestherapie zeigte sich konsistent auch eine Blutdrucksenkung von ca. 2-4 mmHg systolisch, je nach Studie. Weitere Wirkmechanismen der SGLT2i (z.B. verbesserter Energiestoffwechsel im Gewebe) werden vermutet. 2015 und im Folgejahr wurde erstmals für den SGLT2i Empagliflozin in der prospektiv-randomisierten doppelblinden kardiovaskulären Sicherheitsstudie EMPA-REG OUTCOME gezeigt, dass bei kardiovaskulär vorerkrankten Menschen mit T2D der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 als primärer Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte Gesamtsterblichkeit, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Progression der chronischen Niereninsuffizienz und klinisch relevante Nierenereignisse (Verdoppelung des Serum-Kreatinins, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) durch eine Behandlung mit Empagliflozin statistisch signifikant im Vergleich zu antidiabetischer Standardtherapie gesenkt werden können [1,2]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der DECLARE-TIMI 58-Studie mit Dapagliflozin und im CANVAS-Studienprogramm mit dem in Deutschland nicht erhältlichen SGLT2i Canagliflozin [3,4]. Beim SGLT2i Ertugliflozin zeigte sich in der

VERTIS CV-Studie ein nicht signifikanter Trend zur Reduktion des zusammengesetzten kombinierten Nierenendpunkts bestehend aus Tod wegen Nierenerkrankung, Nierenersatztherapie oder Verdopplung des Serumkreatinins gegenüber dem Ausgangswert [5]. In einer präspezifizierten explorativen Analyse der VERTIS CV-Studie war der kardiale Nutzen in Patienten mit CKD besonders ausgeprägt [6].

Die medikamentöse Therapie des T2D ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenzbasiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften [7,8], sind entsprechend in den Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA 2022 [9] und in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des T2D [10] aufgenommen und weitergeführt worden und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Metformin ist weiterhin in der Regel Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine weitere Medikation nach Metformin in der Stufentherapie richtet sich nach dem Patienten und der vorliegenden Evidenz. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah neue Daten kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden können. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die SGLT2i - oder Glukagon-Like Peptide-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA) bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD / Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse hatte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist. Auch in die Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in Kooperation mit der EASD sind die umfangreichen Daten aus großen kardiovaskulären Endpunktstudien der letzten Jahre mit neuen antidiabetisch wirksamen Substanzen eingeflossen und haben zu einer neuen und konkreteren Positionierung von Metformin und kardioprotektiven blutzuckersenkenden Medikamenten bei Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko geführt [11].

Der neue Algorithmus zur blutzuckersenkenden Therapie bei medikamentös unbehandelten Patienten mit T2D sieht – unabhängig vom HbA1c-Wert – zunächst eine Kategorisierung des



Patienten entsprechend des kardiovaskulären Risikos vor. Patienten mit Atherosklerose-assoziiertes kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/sehr hohem Risiko sollten als Klasse Ia-Empfehlung einen SGLT2i oder einen GLP1-RA erhalten. In den Leitlinien der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), European Society of Cardiology (ESC) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie haben die SGLT2i einen sehr hohen Stellenwert bei der Diabetesbehandlung, der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) und bei der Herzinsuffizienz [12,13].

Zum Dossier des pU

Der pU hat ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ertugliflozin eingereicht, das in der herkömmlichen, bisher bewährten Struktur analog den bisherigen Verfahren aufgebaut ist und auch auf einer früheren Beratung des G-BA basiert. Demnach sind 5 unterschiedliche Anwendungsgebiete mit entsprechenden Patientengruppen berücksichtigt:

Anwendungsgebiet	Patientengruppe	zweckmäßige Vergleichstherapie	Studie
A	Monotherapie	SU	
B	Add on 1 OAD	MET + SU oder MET + Empa ¹ oder MET + Lira ¹ oder Insulin (MET KI)	VERTIS SU [14,15]
C	Add on ≥ 2 OAD	Insulin + MET oder Insulin + Empa ¹ oder Insulin + Lira ¹ oder Insulin (falls Kombi KI)	
D	Add on Insulin	Optimierung Insulintherapie	
E	CVD+	PBO + SoC (antidiabetisch und kardiovaskulär)	VERTIS CV [16]

OAD = orales Antidiabetikum; MET = Metformin; SU = Sulfonylharnstoff; CVD+ = kardiovaskulär Vorerkrankte; Empa = Empagliflozin, Lira = Liraglutid; ¹ = jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung; PBO = Plazebo; SoC = Standard of Care

Diesen Anwendungsgebieten sind zwei RCTs als Evidenz-basierte Grundlage zugeordnet, die zur Nutzenbewertung dienen sollten. Zusammenfassend sieht der pU einen Hinweis auf einen geringen

Zusatznutzen von Ertugliflozin im Anwendungsgebiet B auf dem Boden der Daten der VERTIS SU-Studie im Vergleich zur Therapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid [14,15]. Als Beleg für den Hinweis für einen geringen Zusatznutzen weist der pU bei den patientenrelevanten Endpunkten der VERTIS SU Studie auf die Hypoglykämien mit Glukosewerten <56 mg/dL und auf die schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten, hin. Hier zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ertugliflozin im Vergleich zu Glimperid, wobei das Verzerrungspotenzial der Studie gering war und sich in der Studie darüber hinaus keine weiteren neuen Sicherheitssignale bei den Unerwünschte Ereignissen fanden.

Für das Anwendungsgebiet E sieht der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ertugliflozin gegenüber Standard-of-care-Therapie bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten bei der Endpunktkategorie Morbidität und stützt sich dabei auf die Daten der VERTIS CV Studie [16]. Hier werden die folgenden Morbiditätsdaten der Studie hervorgehoben:

- Für den Endpunkt "Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris" zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91]; $p = 0,008$) zugunsten von beiden gepoolten Dosierungen von Ertugliflozin gegenüber Standardtherapie [16].
- Für den Endpunkt "Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz" (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; $p = 0,006$) und "schwere Herzinsuffizienz" (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,83]; $p < 0,001$), sowie für "kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen rekurrenter Herzinsuffizienz" (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,72; 0,95]; $p = 0,006$) und "Hospitalisierung wegen rekurrenter Herzinsuffizienz" (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,001$) fand sich ein signifikanter Unterschied von beiden gepoolten Dosierungen von Ertugliflozin gegenüber Standardtherapie [16].
- Für den Endpunkt "Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m²" (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 0,99]; $p = 0,045$) sowie für den Endpunkt "Bestätigte Reduktion der eGFR um 40 % auf < 60 ml/min/1,73 m²" (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]; $p = 0,001$) fanden sich in der VERTIS CV Studie statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von beiden gepoolten Dosierungen von Ertugliflozin gegenüber Standardtherapie [16].

- Für den Endpunkt Hypoglykämien fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Hypoglykämien <56 mg/dL IR (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,85; 0,99]; p = 0,038) zugunsten von beiden gepoolten Dosierungen von Ertugliflozin gegenüber Standardtherapie [16]. Dies galt jedoch nicht für den Endpunkt "Schwere Hypoglykämien", die externe medizinische Hilfe benötigen.

Der pU kam aufgrund der VERTIS CV Daten in seinem Dossier zum Schluss, dass statistisch signifikante Unterschiede in der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse zuungunsten von Ertugliflozin in der Gesamtschau mit dem etablierten und bereits in der Fachinformation ausgewiesenen Sicherheitsprofil von Ertugliflozin übereinstimmen. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und die bekannten Nebenwirkungen sind gut behandelbar. Für die Anwendungsgebiete A, C und D beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.



Zur Nutzenbewertung des IQWiG

Das IQWiG weicht in seiner Nutzenbewertung in der Einteilung der Anwendungsgebiete, der Patientengruppen und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) von der Einteilung des Dossiers des pU ab. Dieses Vorgehen geht auf ein erneutes Beratungsgespräch zwischen G-BA und pU zurück, das im Oktober 2021 stattgefunden hat. Demnach sind 8 unterschiedliche Anwendungsgebiete mit entsprechenden Patientengruppen und folgenden zVTs berücksichtigt:

Anwendungsgebiet	Patientengruppe	zweckmäßige Vergleichstherapie	Studie
A1	Add-on 1 OAD/ CVD-	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: MET + SU, MET + Empa, MET + Sita, MET + Lira	
A2	Add-on 1 OAD/ CVD+	MET + Empa oder MET + Lira oder MET + Dapa	
B1	Add-on 2 OAD/CVD-	MET + Empa + Sita oder MET + Empa + Lira	
B2	Add-on 2 OAD/CVD+	MET + Empa + Lira oder MET + Dapa + Lira	
C1	Add-on >2 OAD/CVD-	Insulin + MF	
C2	Add-on > 2OAD/CVD+	Insulin + MET + Empa oder Insulin + MET + Dapa oder Insulin + MET + Lira	
D1	Add-on Insulin/CVD-	Eskalation Insulinregime (CT + MET oder Dula oder ICT)	
D2	Add-on Insulin/CVD+	Eskalation Insulinregime (CT + MET oder Dapa oder Empa oder Lira oder ICT)	

OAD = orales Antidiabetikum; MET = Metformin; SU = Sulfonylharnstoff; CVD-/+ = kardiovaskulär Vorerkrankte -/+; Dapa = Dapagliflozin; Dula = Dulaglutid; Empa = Empagliflozin, Lira = Liraglutid; Sita = Sitagliptin; CT = konventionelle Insulintherapie, ICT = intensivierte Insulintherapie

Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung die im Dossier des pU eingereichte VERTIS SU Studie nicht, da sie für das IQWiG eine Singlekomparator-Studie darstellt, in der alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Glimperid und Metformin behandelt wurden und damit die Voraussetzung einer patientenindividuellen Therapie nicht gegeben war. Das IQWiG bemängelt darüber hinaus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie VERTIS SU nicht

adäquat umgesetzt sei und nicht begründet sei, dass eine Therapie mit Glimepirid im Vergleichsarm für alle Studienteilnehmenden die adäquate Therapie sei. Auch die Vorgehensweise der Titration des Glimepirid im Vergleichsarm wird bemängelt, vor allem die hohen Dosierungen von 6 mg und 8 mg Glimepirid.

Auch die VERTIS CV Studie wird vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da im Vergleichsarm nach Auffassung des IQWiG "keine sachgerechte antidiabetische Therapie" umgesetzt war. Hier wird vor allem kritisiert, dass der Einsatz von SGLT-2i im Vergleichsarm nicht erlaubt war. In allen acht in der Nutzenbewertung definierten Indikationen sieht das IQWiG daher keine Belege für einen Zusatznutzen.

Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG

Aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften liegt in Form der VERTIS CV Studie durchaus sehr gut beurteilbare und relevante Evidenz vor, um zu einer lückenlosen und abschließenden Nutzenbewertung von Ertugliflozin in der Behandlung des T2D zu kommen.

Besonders bezüglich der Studiengröße, der Studiendauer und der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen kardiovaskulären Sicherheitsstudien im Bereich der Therapie des T2D ist VERTIS CV eine Studie mit hoher Versorgungsrelevanz. In der Studie VERTIS CV war ein Patientenkollektiv rekrutiert, das sämtlichen Patientengruppen mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung entspricht. Die in der VERTIS CV Studie erhobenen Daten spiegeln zum einen für die Patientenkohorte im Vergleichsarm ("Standard of care") die leitliniengerechte und individuell angepasste Diabetestherapie in einer weltweit durchgeführten Studie wider, auch wenn in diesem Therapiearm der Einsatz von SGLT2i nicht erlaubt war. Mit diesen Daten lassen sich vor allem für die Population der bereits kardiovaskulär vorerkrankten Menschen mit T2D gut Rückschlüsse auf den möglichen Zusatznutzen von Ertugliflozin im Vergleich zur Standardtherapie ziehen. Hinzu kommt, dass die VERTIS CV Studie bezüglich der eingeschlossenen Studienpopulation und ihres Studiendesigns der EMPA-REG-Outcome-Studie mit Empagliflozin sehr wohl gut vergleichbar ist [1,16]. Die EMPA-REG-Outcome-Studie wurde in der Nutzenbewertung durch den G-BA berücksichtigt und bewertet. Auch die Kritik des IQWiG, dass in VERTIS CV beide Dosierungen von Ertugliflozin nicht "patientenindividuell" eingesetzt oder titriert wurden und dass beide Dosierungen gepoolt

ausgewertet wurden, ist inkonsistent zu der vorangegangenen Nutzenbewertung von Empagliflozin in der EMPA-REG-Outcome-Studie in der genauso vorgegangen wurde [1].

Auch zahlreiche andere kardiovaskuläre Sicherheitsstudien zu den neueren antidiabetischen Therapien mit DPP-4 Hemmern, SGLT2i und GLP-1RA sind im prinzipiellen Studiendesign ähnlich aufgebaut, insgesamt sechs kardiovaskuläre Sicherheitsstudien zur Therapie des T2D mit prinzipiell vergleichbaren Studiendesigns wurden ebenfalls vom G-BA als Grundlage für Nutzenbewertungen herangezogen und beurteilt.

Aus methodischen Gründen ist es nachvollziehbar und richtig, dass zur Beurteilung der Wirkung und Sicherheit eines SGLT2i in einer Studie im Vergleichsarm einer solchen Studie kein SGLT2i eingesetzt werden kann, da dies die Beurteilbarkeit der spezifischen Effekte des SGLT2i in der Studie gefährden würde oder sogar unmöglich machen würde.

Auch der Kritikpunkt, dass GLP-1RA weniger häufig eingesetzt wurden verfährt nicht, da dies für die anderen bereits bewerteten kardiovaskulären Sicherheitsstudien gleichermaßen zutrifft. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass VERTIS CV wie die meisten anderen kardiovaskulären Sicherheitsstudien zu den neueren antidiabetischen Therapien bei T2D aufgelegt und im Design abgestimmt wurden, als der kardiovaskuläre und kardierenale Vorteil der SGLT2i noch nicht durch endgültige Studienergebnisse gesichert war.

Die neue Festlegung der Anwendungsgebiete, Patientengruppen und entsprechenden zVTs ist aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften wissenschaftlich nicht begründbar und auch klinisch nicht umsetzbar. Die neue Festlegung macht mehrarmige Studien notwendig, die zum einen die etablierte Standardtherapie nicht mehr ausreichend valide abbildet und die auch in der Rekrutierung geeigneter und repräsentativer Kohorten an praktische Grenzen stößt. Hinzu kommt, dass die geforderte "patientenindividuelle" Therapie in multinationalen weltweit durchgeführten Studien schwer umsetzbar sein wird und kaum noch doppelblind prospektiv randomisiert organisiert werden kann. Auch die Auswertung der einzelnen Studienarme mit "patientenindividueller Therapie" am Ende des Studienverlaufs birgt methodische und statistische Probleme.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der VERTIS CV Studie kommen wir zur Einschätzung, dass aufgrund der präspezifizierten Endpunkte der Studie zur Herzinsuffizienz ("Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz", "schwere Herzinsuffizienz", "kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen rekurrenter Herzinsuffizienz" sowie "Hospitalisierung wegen rekurrenter Herzinsuffizienz") und zu den renalen Endpunkten ("Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m²" und "Bestätigte Reduktion der eGFR um 40 % auf < 60 ml/min/1,73 m²") ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ertugliflozin bei entsprechend der Studienpopulation kardiovaskulär vorerkrankten Menschen mit T2D besteht und die Ergebnisse dieser Endpunkte aus der VERTIS CV Studie für Ertugliflozin qualitativ zu den Ergebnissen der entsprechenden anderen kardiovaskulären- und kardierenalen Endpunkte zu anderen SGLT2i aus den anderen Sicherheitsstudien zu Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin vergleichbar sind.

Für die initial vom G-BA festgelegte und in der Nutzenbewertung des IQWiG später nicht mehr berücksichtigte Indikation Metformin plus ein weiteres orales Antidiabetikum halten wir die VERTIS SU Studie grundsätzlich für den Vergleich der Kombination Metformin plus Ertugliflozin vs. Metformin plus Sulfonylharnstoff für geeignet, besonders für Hypoglykämieendpunkte. Hier sei auch auf vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren von DPP-4 Hemmern, GLP-1RA und SGLT2i hingewiesen. Dies betrifft auch den Umgang mit der Titration der Sulfonylharnstoffe in dieser Studie.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Für die Nutzenbewertung von Ertugliflozin in der Therapie des T2D ist die VERTIS CV Studie auch unter der Berücksichtigung der neuen Indikationen in der IQWiG Stellungnahme aus unserer Sicht geeignet und sollte unbedingt berücksichtigt werden. Aufgrund der signifikanten Unterschiede zugunsten der präspezifizierten Endpunkte zur Herzinsuffizienz und zu den renalen Endpunkten sehen die unterzeichnenden Fachgesellschaften einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für kardiovaskulär vorerkrankte Menschen mit T2D.

Die im laufenden Bewertungsverfahren neu definierten Anwendungsgebiete, Patientenkollektive, die damit verbundenen zVTs und die in Studien geforderte "patientenindividuelle Therapie" sehen die Unterzeichner kritisch und fordern hier eine Intensivierung der gemeinsamen Diskussion zur Methodik der Nutzenbewertungsverfahren gemeinsam mit dem IQWiG und dem G-BA.

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 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
2. 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 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
3. 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 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
5. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, Shih WJ, Frederich R, Maldonado M, Pong A, Cannon CP; VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia.* 2021 Jun;64(6):1256-1267. doi: 10.1007/s00125-021-05407-5
6. Cherney DZI, McGuire DK, Charbonnel B, Cosentino F, Pratley R, Dagogo-Jack S, Frederich R, Maldonado M, Liu J, Pong A, Liu CC, Cannon CP; VERTIS CV Investigators. Gradient of Risk and Associations With Cardiovascular Efficacy of Ertugliflozin by Measures of Kidney Function: Observations From VERTIS CV. *Circulation.* 2021 Feb 9;143(6):602-605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051901
7. 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 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033
8. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Wiesner T, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2021; 16 (Suppl 2): S168–S206. doi: 10.1055/a-1394-2313
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM,

Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D, Das S, Kosiborod M. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009

10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2022-03-14]. DOI: 10.6101/AZQ/000475. www.leitlinien.de/diabetes

11. 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, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019

13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

14. Hollander P, Liu J, Hill J, Johnson J, Jiang ZW, Golm G, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP, Engel SS, Lauring B. Ertugliflozin Compared with Glimpiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther*. 2018 Feb;9(1):193-207. doi: 10.1007/s13300-017-0354-4

15. Hollander P, Hill J, Johnson J, Wei Jiang Z, Golm G, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP, Engel SS, Lauring B, Liu J. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Curr Med Res Opin*. 2019 Aug;35(8):1335-1343. doi: 10.1080/03007995.2019.1583450

16. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967

Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde erarbeitet von

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen
Prof. Dr. Jens Aberle, Hamburg
Prof. Dr. Monika Kellerer, Stuttgart
Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen
Prof. Dr. Michael Roden, Düsseldorf
Dr. med. Dorothea Reichert, Landau
Dr. med. Hans-Martin Reuter, Jena
Prof. Dr. Erhard Siegel, Heidelberg
Prof. Dr. Jochen Seufert, Freiburg

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig
Prof. Dr. Michael Lehrke, Aachen,
Prof. Nikolaus Marx, Aachen
Prof. Bernd Nowak, Frankfurt

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Prof. Dr. Jan Galle, Lüdenscheid
Prof. Dr. Christoph Wanner, Würzburg

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Tilmann Sauerbruch, Bonn