



# Arzneimittel im Blickpunkt 42

Stand: 3. November 2015

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ [Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de) ▪ [www.kvb.de/verordnungen](http://www.kvb.de/verordnungen)

## ■ Empagliflozin - die EMPA-REG OUTCOME® Studie

Der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin (Jardiance®), welcher durch eine gesteigerte renale Glukose-Ausscheidung den Blutzucker senkt, hat als erstes Antidiabetikum nach Metformin nun in einer größeren Studie überraschend eine Reduktion der Herz-Kreislauf-Sterblichkeit gezeigt. So konnte in der EMPA-REG OUTCOME® Studie ein knapp signifikant geringeres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu der Standard-Medikation nachgewiesen werden. Die im Rahmen der Zulassung seitens der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA geforderte Sicherheitsstudie belegt für Empagliflozin - bei Patienten mit bereits erhöhtem kardiovaskulären Risiko - ein um 14 % geringeres relatives Risiko hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ausgenommen stummer Myokardinfarkt) und nicht-tödlicher Schlaganfall. Die langfristige Senkung des HbA1c-Werts fiel dabei eher gering aus.

### Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bereits erhöhtem kardiovaskulären Risiko (Bsp. Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (länger als 2 Monate vor Randomisierung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, instabile Angina pectoris länger als 2 Monate mit nachgewiesener Ein- oder Mehrgefäßerkrankung, nachgewiesene Mehrgefäßerkrankung (z.B.  $\geq 2$  Hauptkoronargefäße). Ausschlusskriterien waren u.a. das Vorliegen einer Lebererkrankung, eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $< 30\text{ml/min./1,73m}^2$ , eine Krebsdiagnose in den letzten fünf Jahren oder z.B. das Auftreten von Hyperglykämien ( $> 240\text{ mg/ml}$  nüchtern während der „Run in“ Periode).

Im Verhältnis von 1:1:1 erhielten die Patienten zusätzlich zu einer Standardtherapie entweder Empagliflozin 10mg oder 25mg oder Placebo.

Nach den ersten 12 Wochen Studiendauer, in welchen die Standardmedikation grundsätzlich nicht verändert werden sollte, waren die Studienärzte angehalten, die Antidiabetika entsprechend der Vorgaben der jeweiligen nationalen Leitlinien hinsichtlich der HbA1c Einstellung anzupassen. Ebenso sollten kardiovaskuläre Parameter entsprechend der nationalen Vorgaben und Zielwerte behandelt und eingestellt werden.

## Ergebnis

7.020 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Im Median waren die Studienteilnehmer 63,2 ( $\pm$  8,6) Jahre alt. Der HbA1c Ausgangswert lag bei 8,07 ( $\pm$ 0,84 Placebo) und 8,08 ( $\pm$ 0,85 Empagliflozin (10 und 25 mg Dosierung zusammengefasst („gepoolt“)). Aus dem Ergänzungsmaterial zur Veröffentlichung der Studie geht hervor, dass über alle drei Therapiearme 74% der Patienten Metformin, 42% einen Sulfonylharnstoff, 48% Insulin, 95% Antihypertensiva, 80% eine lipidsenkende Therapie und 82% Thrombozytenaggregationshemmer erhielten. Insgesamt hatten zu Beginn der Studie ca. 40% einen unzureichend eingestellten Blutdruck. Die Teilnehmer im Placebo-Arm erhielten etwas weniger Diuretika. Der Unterschied war aber wohl nicht signifikant. Hierzu sind keine expliziten Aussagen getroffen worden. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte die Diagnose Diabetes seit mehr als 10 Jahren. Die Statistische Auswertung erfolgte mittels einer modifizierten ITT-Population, d. h. es wurden die Patienten in die Analyse miteinbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Die ITT umfasst grundsätzlich alle randomisierten Teilnehmer, insgesamt wären es 7.028 (diese Statistik ist allerdings nicht ausgewiesen)).

Für den primären kombinierten Endpunkt (MACE Composite (Major adverse cardiac events) 3-fach Endpunkt: kardiovaskuläre bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt ohne stumme Myokardinfarkte, nicht-tödlicher Schlaganfall) ergab sich eine absolute Risikoreduktion von 1,6% durch Empagliflozin (gepoolt). Hinsichtlich des primären Endpunktes müssten 62 Patienten (NNT; allerdings nur solche mit einem erhöhten kardiovaskulären Ausgangsrisiko) über drei Jahre behandelt werden, um ein Ereignis zu vermeiden.

Der Vorteil von Empagliflozin beruht nicht, wie man angesichts der hohen Herzinfarktsterblichkeit von Diabetikern vermuten könnte, auf einer Reduktion der Herzinfarkttrate. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Zahl der nicht-tödlichen Herzinfarkte und auch bei den Schlaganfällen (diese traten unter Empagliflozin sogar numerisch häufiger auf). Deutlich gesenkt wurde die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Dieser Endpunkt wurde von 4,1 auf 2,7 Prozent oder relativ um 35 Prozent gesenkt. Alle diese Einzelpunkte wurden gemäß Studienplan explorativ - also hypothesengenerierend - ausgewertet.

Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick der Ergebnisse:

	Placebo (N=2333) (Anzahl %)	Empagliflozin gepoolt (N=4687) (Anzahl %)	Empagliflozin 10mg (Anzahl %)	Empagliflozin 25mg (Anzahl %)
<b>Primärer Endpunkt (kardiovaskulär be- dingter Tod, nicht-töd- licher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall)</b>	12,1	10,5	10,4	10,5
<b>Hazard Ratio (95% KI)</b>		0,86 (0,74-0,99)	0,85 (0,72-1,01)	0,86 (0,73-1,02)
<b>p-Wert</b>				
<b>Nicht-Unterlegenheit</b>		<0,001	0,07	0,09
<b>Überlegenheit</b>		0,04		
<b>MACE 4 (sekundärer Endpunkt: primärer EP in Kombination mit Hospitalisierung auf- grund instabiler An- gina)</b>	14,3	12,8	12,8	12,8
<b>HR (95% KI)</b>		0,89 (0,78-1,01)	0,89 (0,76-1,04)	0,88 (0,76-1,03)
<b>p-Wert</b>				
<b>Nicht-Unterlegenheit</b>		<0,001	0,15	0,12
<b>Überlegenheit</b>		0,08		
<b>Kardiovaskulär be- dingter Tod<sup>1</sup></b>	5,9	3,7	3,8	3,5
<b>HR (95% KI)</b>		0,62 (0,49-0,77)	0,65 (0,50-0,85)	0,59 (0,45-0,77)
<b>p-Wert</b>		<0,001	0,002	<0,001
<b>Tod jeglicher Ursache</b>	8,3	5,7	5,8	5,6
<b>HR (95% KI)</b>		0,68 (0,57-0,82)	0,70 (0,56-0,87)	0,67 (0,54-0,83)
<b>p-Wert</b>		<0,001	0,001	<0,001
<b>Tödlicher und nicht- tödlicher Myokardin- farkt (Exkl. stummer MI)</b>	5,4	4,8	4,3	5,2

<sup>1</sup>Die Auswertung der Subgruppe bezogen auf „Tod kardiovaskulärer Ursache“ erfolgte post hoc

	Placebo (N=2333) (Anzahl %)	Empagliflozin gepoolt (N=4687) (Anzahl %)	Empagliflozin 10mg (Anzahl %)	Empagliflozin 25mg (Anzahl %)
<b>HR (95% KI)</b>		0,87 (0,70-1,09)	0,79 (0,61-1,03)	0,95 (,74-1,22)
<b>p-Wert</b>		0,23	0,09	0,71
<b>Stummer MI</b>	1,2	1,6	1,6	1,6
<b>HR (95% KI)</b>		1,28 (0,70-2,33)	1,32 (0,67-2,60)	1,24 (0,63-2,45)
<b>p-Wert</b>		0,42	0,42	0,53
<b>Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall</b>	3,0	3,5	3,6	3,4
<b>HR (95% KI)</b>		1,18 (0,89-1,56)	1,22 (0,89-1,68)	1,13 (0,82-1,56)
<b>p-Wert</b>		0,26	0,21	0,46
<b>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</b>	4,1	2,7	2,6	2,8
<b>HR (95% KI)</b>		0,65(0,50-0,85)	0,62 (0,45-0,86)	0,68 (0,50-0,93)
<b>p-Wert</b>		0,002	0,004	0,02

### Wir sehen bei folgenden Punkten Diskussions- oder Klärungsbedarf

- Stumme Myokardinfarkte wurden aus dem primären Endpunkt ausgeschlossen; diese treten aber gerade bei Diabetikern auf. Numerisch war die Ereignisrate hierfür unter Empagliflozin höher (vgl. Tabelle).<sup>2</sup>
- Ein gerade nicht-signifikantes Ergebnis zeigt sich, wenn die 10mg und 25mg Dosierung jeweils einzeln im Vergleich zu Placebo betrachtet werden. Der grenzwertig signifikante Wert ist möglicherweise auch der geringeren Fallzahl geschuldet.

<sup>2</sup> Eine Unstimmigkeit sieht das AT derzeit in der Definition des primären Endpunktes. Eine Protokolländerung wurde 2014 im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) neu angezeigt. Stumme Myokardinfarkte zählten demnach nicht zu der im primären Endpunkt umfassten Definition. *„Da die stummen Infarkte unter Empagliflozin numerisch häufiger sind, wäre eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bei Einbeziehung dieser Infarkte in den Kombinationsendpunkt vermutlich verfehlt worden.“* (Zitat AT). Der Bitte des AT um das Protokolldokument, auf welchem die genaue Definition des Endpunkts Myokardinfarkt und Kriterien für die Adjustierung des primären und sekundären Endpunktes, wie sie ursprünglich festgelegt wurden, hervorgehen („Clinical Event Committee [CEC] Charter and Process Guideline“), hat der Hersteller nicht Folge geleistet. Daher ist auf die anstehenden Bewertungen durch Behörden und/oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu warten und dabei zu hoffen, diesen Sachverhalt klären zu können.

Bemerkenswert ist, dass die Kaplan-Meier-Kurven für vier Endpunkte schon ab Beginn der Studie auseinander driften, der Effekt also schon sehr früh einsetzt, die Auswirkung auf den HbA1c würde sich aber erst nach einem halben Jahr bemerkbar machen. Daraus könnte man schlussfolgern, dass nicht die blutzuckersenkende Wirkung, sondern andere Effekte des Verums den positiven Effekt bedingen.

Der HbA1c sank nach den ersten 12 Wochen, in welchen die Standardmedikation (Baseline-Therapie) unverändert bleiben sollte, unter Empagliflozin 10mg in Vergleich zu Placebo um 0,54 Prozentpunkte, unter Empagliflozin 25mg um 0,6. Nach 206 Wochen betrug der Unterschied -0,24 und -0,36 (Empagliflozin 10mg bzw. 25mg im Vgl. zu Placebo).

Auffällig ist, dass, nach den ersten 12 Wochen Studiendauer, mehr Patienten in der Placebo-Gruppe zusätzliche Antidiabetika (31,5% vs. 19,5 im Empagliflozin Arm), Antihypertensiva (47,4% (Placebo) vs. 40,6% (Empagliflozin)) und Thrombozytenaggregationshemmern (26,7% (Placebo) vs. 25,2% (Empagliflozin)) erhalten haben. Keine Unterschiede gab es hier bei den Lipidsenkern (27,6% (Placebo) vs. 26,6% (Empagliflozin)).

Hinsichtlich schwerer unerwünschter Wirkungen gab es kaum Unterschiede. Allerdings trat in der Placebo-Gruppe akutes Nierenversagen signifikant häufiger auf. Einzig Genitalinfektionen waren unter Empagliflozin (6,4%) signifikant häufiger als unter Placebo (1,8%). Bei den Harnwegsinfekten zeigten sich keine Unterschiede (ungefähr 1,8%). Die Rate der Ketoazidosen lag bei unter einem Prozent. Diese führten zuletzt seitens der FDA zu einer Sicherheitswarnung und infolge dessen zu einem Informationsbrief seitens der Hersteller von SGLT2-Inhibitoren sowie zur Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens.

### **Subgruppen**

Prä-definierte Subgruppenanalysen haben grundsätzlich keinen Beweischarakter, sondern lediglich „Hinweis-Charakter“ auf bestimmte Sachverhalte und erfordern korrekterweise beweisende Folgestudien:

Der Nutzen geht primär auf die Altersgruppe älter als 65 Jahre und die Subgruppe mit einem HbA1c kleiner 8,5 zurück (signifikanter p-Wert für Interaktion). Ein deutlicher, aber nicht signifikanter Vorteil zeigt sich für die asiatische Studienpopulation.

In die Studie waren Patienten bis max. 73 Jahre eingeschlossen (gemäß EPAR der Zulassungsstudie wird Empagliflozin bei Patienten > 75 Jahre mit eingeschränkter Nierenfunktion  $GFR < 60 \text{ ml/min}$  nicht empfohlen wird (vgl. EPAR, EMA). Kein Studienteilnehmer wies eine  $GFR < 52 \text{ ml/min/1,73m}^2$  auf. Tendenziell ist der Nutzen bei Patienten mit einer  $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$  deutlich vermindert.

Eine Therapieempfehlung kann sich somit grundsätzlich nur primär auf die Untergruppe der Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion entsprechend einer  $GFR$  zwischen 90 und  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  beziehen.

## Diskussion und Fazit

Das positive Ergebnis dürfte sowohl für die pharmazeutischen Hersteller Boehringer Ingelheim und Lilly als auch die ganze Fachwelt überraschend gekommen sein. Offen bleiben derzeit die Fragen, was der Grund für den - schnell einsetzenden - Nutzen ist. Spekuliert wird u. a. über die Kombination aus Blutdrucksenkung, Abnahme von Körpergewicht und viszeralem Fett, dem leichten Anstieg von HDL, Senkung der Harnsäurewerte sowie der Albumin-Ausscheidung über die Nieren. Eine weitere Überlegung ist, dass eine osmotische Wirkung, zu der es infolge der gesteigerten Glukoseausscheidung über die Niere kommt, die Volumenbelastung des Herzens senkt. Dies könnte plausibel erklären, warum die Zahl der Hospitalisierungen infolge einer Herzinsuffizienz im Empagliflozin-Arm niedriger war. Profitieren alle Typ-2 Diabetiker in gleicher Weise oder nur die älteren herzkranken Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und hohem Risiko? Handelt es sich hierbei um einen Klasseneffekt? Die analogen Studien zu Dapagliflozin und Canagliflozin dauern noch an. Ihre Ergebnisse werden für 2019 bzw. 2018 erwartet.

Langzeiteffekte, wie z. B. ein Einfluss auf Nieren und Knochen sowie kanzerogene Effekte bleiben aufgrund der verhältnismäßig kurzen Studiendauer für eine Endpunktstudie weiterhin unklar.

Davon, dass die Ergebnisse der EMPA-REG Studie nicht allein zufällig bedingt sind und dass das Ausmaß der Sterblichkeit relevant ist, gehen auch die Autoren des Arznei-Telegramms (AT) aus, sofern die Daten vertrauenswürdig sein sollten<sup>2</sup>. Demnach erinnern die Ergebnisse an Endpunktstudien zur Herzinsuffizienz beispielsweise mit Diuretika und dem Aldosteronantagonisten Spironolacton oder an den günstigen Effekt von Thiazid(artigen) Diuretika auf Herzinsuffizienz und Sterblichkeit in der Hochdrucktherapie, von denen auch Diabetespatienten profitieren, die in der Praxis aber offenbar nach wie vor unterschätzt werden, wie auch die Verordnungshäufigkeit in EMPA-REG OUTCOME selbst erkennen lässt“ (AT). Im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung wurde vom G-BA zunächst kein Zusatznutzen anerkannt. Allerdings lagen diese Daten der EMPA-REG Outcome Studie hier noch nicht vor. Derzeit laufen noch die Erstattungsbetrags-Verhandlungen. Offen bleibt, ob die Ergebnisse der Studie hier noch eine Rolle spielen oder ob ggf. ein neues Verfahren eröffnet werden kann.

Bis zu einer endgültigen Bewertung und Entscheidung der verantwortlichen Institutionen bzw. einem neuem Nutzenbewertungsverfahren empfehlen wir den Einsatz von Empagliflozin grundsätzlich bei denjenigen Patienten, bei welchen ein Nutzen nachgewiesen werden konnte.

Weitere Hilfe bekommen Sie – **als Mitglied der KVB** – von unseren Pharmakotherapie-Beratern. Sie finden unsere Berater unter <http://www.kvb.de/service/kontakt-und-beratung/presenzberatung/verordnungen/>.