



(20598) GLYXAMBI, Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2018

1 Zulassung Swissmedic

GLYXAMBI wurde von Swissmedic per 29. März 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Glyxambi ist zur Verbesserung des Blutzuckerspiegels bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ2 indiziert:

- anstelle von Empagliflozin, wenn die Blutzuckerkontrolle durch Diät, Bewegung und eine Behandlung mit Empagliflozin ± Metformin unzureichend ist.

- anstelle von Linagliptin, wenn die Blutzuckerkontrolle durch Diät, Bewegung und eine Behandlung mit Linagliptin ± Metformin unzureichend ist.

Glyxambi kann angewendet werden als Ersatz der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche bereits mit dieser Kombination behandelt werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Es liegen Daten aus einer Studie vor (Studie 1), in der mit Metformin behandelte Patienten zusätzlich mit Empagliflozin, zusätzlich mit Linagliptin oder zusätzlich mit beiden Wirkstoffen (GLYXAMBI) behandelt wurden. Daten aus einer weiteren Studie (Studie 2) liegen vor, in der Patienten, die während 16 Wochen bereits Metformin und Linagliptin einnahmen, zusätzlich Empagliflozin oder Placebo erhielten. Mit einer dritten Studie (Studie 3) liegen Daten vor zu Patienten, die umgekehrt mit Metformin und Empagliflozin eingestellt waren, und zusätzlich Linagliptin oder Placebo erhielten.

Studie 1 - DeFronzo et al. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as Second-Line Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):384-93 Erratum: 2015; 38: 38(6):1173 (Studie 1275.1, NCT01422876)

In dieser multizentrischen, doppelblinden Phase III-Studie im Parallel-Gruppen Design mit einer Gesamtbeobachtungszeit von maximal 52 Wochen wurden 686 Patienten (Full Analysis Set: 674 Patienten), die vorangehend während mindestens 12 Wochen eine gleichbleibende Dosis von mindestens 1500 mg Metformin erhalten haben, in 5 Gruppen randomisiert. 3 Gruppen von diesen 5 Gruppen waren relevant für GLYXAMBI: zusätzlich zu Metformin erhielt eine Gruppe Empagliflozin 10 mg (EMPA), eine Gruppe Linagliptin 5 mg (LINA) und eine Gruppe Empagliflozin 10 mg und Linagliptin 5 mg in Kombination (EMPA/LINA). Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des HbA_{1c} Wertes nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert gemessen:

EMPA/LINA -1.08 % SD=0.06 (n=135)

EMPA -0.66 % SD=0.06 (n=137)

LINA -0.70 % SD=0.06 (n=128)

EMPA/LINA vs EMPA -0.42 % (95 % KI -0.59, -0.25) p<0.001

EMPA/LINA vs LINA -0.39 % (95 % KI -0.56, -0.21) p<0.001

Die 24-wöchige Behandlung mit EMPA/LINA führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes sowohl im Vergleich zur Monotherapie mit EMPA (-0.42 %, p<0.001) als auch im Vergleich zur Monotherapie mit LINA (-0.39 %, p<0.001). Eine exploratorische Analyse nach 52 Wochen zeigte, dass der Behandlungseffekt bezüglich des HbA_{1c}-Wertes unter EMPA/LINA und unter EMPA nicht aber unter LINA andauerte.

Der sekundäre Endpunkt Nüchternplasmaglucoese (NPG) war nach 24-wöchiger Behandlung mit EMPA/LINA statistisch signifikant tiefer sowohl im Vergleich zur Monotherapie mit EMPA (-11.3 mg/dL, p=0.002) als auch im Vergleich zur Monotherapie mit LINA (-19.1 mg/dL, p<0.001). Das Körpergewicht, ein weiterer sekundärer Endpunkt, war unter EMPA/LINA nach 24 Wochen im Vergleich zu LINA (-1.9 kg, p<0.001) nicht aber im Vergleich zu EMPA (-0.1 kg, p=0.876) statistisch signifikant reduziert. Von den mit EMPA/LINA behandelten Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ≥7.0 % erreichten 57.8% einen HbA_{1c}-Zielwert von <7%. Das ist ein höherer Anteil an Patienten im Vergleich zu mit den Einzelwirkstoffen behandelten Patienten (EMPA 28.0 %; LINA 36.1 %; EMPA/LINA vs EMPA OR 4.5 95 % KI 2.5, 8.2, p<0.001; EMPA/LINA vs LINA OR 2.8, 95 % KI 1.6, 5.0, p<0.001). Der HbA_{1c}-Zielwert von <7 % wurde unter EMPA/LINA 4.5 mal häufiger erreicht als unter EMPA und 2.8 mal häufiger als unter LINA.

Studie 2 - nicht publizierte Daten aus der Studie 1275.9, NCT01734785 (Quelle: Fachinformation)

Diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III Add-on-Studie wurde mit Studienteilnehmern durchgeführt, die alle mit Metformin vortherapiert waren. In den zwei für die Beurteilung von GLY-XAMBI relevanten Studiengruppen erhielten die Patienten zuerst in einer offenen Phase über 16 Wochen Linagliptin zusätzlich zum Metformin und danach in einer doppelblinden Phase über 24 Wochen zusätzlich Empagliflozin 10 mg oder Placebo. Gemessen wurde die Veränderung des HbA_{1c} Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen:

	Metformin + Linagliptin 5 mg	
	Empagliflozin 10 mg (n=109)	Placebo (n=106)
Ausgangswert (Mittelwert)	7.97 %	7.96 %
Veränderung gegenüber Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0.65 %	0.14 %
Vergleich mit Placebo adjustierter Mittelwert	-0.79 % (95 % KI -1.02; -0.55) p<0.0001	

Studie 3 - nicht publizierte Daten aus der Studie 1275.10, NCT01778049 (Quelle: Fachinformation)

Diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III Add-on-Studie wurde mit Studienteilnehmern durchgeführt, die alle mit Metformin vortherapiert waren. In den zwei für die Beurteilung von GLY-XAMBI relevanten Studiengruppen erhielten die Patienten zuerst in einer offenen Phase über 16 Wochen Empagliflozin 10 mg zusätzlich zu Metformin und danach in einer doppelblinden Phase über 24 Wochen zusätzlich Linagliptin 5 mg oder Placebo. Gemessen wurde die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen:

	Metformin + Empagliflozin 10 mg	
	Linagliptin 5 mg (n=122)	Placebo (n=125)
Ausgangswert (Mittelwert)	8.04 %	8.03 %
Veränderung gegenüber Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0.53 %	-0.21 %
Vergleich mit Placebo adjustierter Mittelwert	-0.32 % (95 % KI -0.52; -0.13) p=0.0013	

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Studie 1 weisen darauf hin, dass die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Kombination mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Monopräparate vergleichbar sind. Die hypoglykämischen Ereignisse, die in der Studien 1 aufgetreten sind, konnten von den Patienten selber behandelt werden. Auch die Fachinformation von Swissmedic beschreibt keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die durch die Kombination von Empagliflozin und Linagliptin verursacht wurden. Sie enthält dieselben Sicherheitshinweise wie die Fachinformation der beiden einzelnen Wirkstoffe. Für Empagliflozin sind dies: Risiko einer diabetischen Ketoazidose, Überwachung der Nierenfunktion, Risiko

einer Blutdrucksenkung durch Volumenverlust und Risiko von Harnwegsinfekten. Mit Linagliptin besteht das Risiko einer Hypoglykämie und einer Pankreatitis.

Leitlinien

Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (aktualisiert 8/2016)

Als dritte Stufe in der Therapie von Typ-2-Diabetes sind Pharmaka-Zweifachkombinationen beschrieben ohne Wertung von bestimmten Kombinationen mit folgender Begründung: „Eine Zweifachkombination ist für viele Patienten aus metabolischen Gründen notwendig und günstiger im Hinblick auf Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen, da in der Kombination häufig niedriger dosiert werden kann. Für die Auswahl der Kombinationen gibt es wenig eindeutige Evidenz. Dabei spielen Patientenpräferenzen, individuelle Therapieziele, Einfachheit der Behandlung, eventuelle Kontraindikationen und die in Stufe 2 genannten Überlegungen eine wichtige Rolle. Falls aufgrund der Komplexität der Therapie der vaskulären Risikofaktoren oder von Komorbiditäten die Zahl oraler Antidiabetika zu komplex wird, können Kombinationspräparate oder parenterale blutglukosesenkende Prinzipien sinnvoll und für den Patienten hilfreich sein. Je höher das HbA_{1c}, umso wahrscheinlicher ist ein früher Einsatz von Insulin notwendig, was jedoch nicht bedeutet, dass die initiale Insulintherapie nach Stoffwechselrekompensation fortgesetzt werden muss. Die Gabe von mehr als zwei oralen Antidiabetika kann individuell sinnvoll sein, wenn eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist, der Patient mit einer Insulintherapie (noch) nicht einverstanden ist oder aus anderen Gründen diese Therapie hinausgezögert kommen kann. Eine orale Dreifachkombinationstherapie ist in der Kombination von Metformin, einem DDP-4-Inhibitor und einem SGLT2-Hemmer eine sichere und effektive Kombination. Klinische Endpunktstudien zu Dreifachkombinationen liegen derzeit nicht vor.“ Zudem wird angemerkt: „Dreifachkombinationen ohne hypoglykämisierende Substanzen können Vorteile gegenüber einer Therapieeskalation mit Insulin haben. Infolge der Erweiterung der Datenlage und mit der Einführung neuer Substanzgruppen ist eine neue Situation entstanden, die Dreifachkombinationen gegenüber der Therapieeskalation in Richtung einer Insulintherapie günstig erscheinen lassen.“

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In allen drei oben beschriebenen Phase III-Studien bewirkte die gleichzeitige Gabe des SGLT2-Inhibitors Empagliflozin und des DPP4-Inhibitors Linagliptin eine stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes (primärer Endpunkt und Surrogatparameter) im Vergleich zur Gabe von entweder Empagliflozin oder Linagliptin. Im Parallelgruppenvergleich bei mit Metformin vorthera-pierten Patienten betrug die Senkung nach 24 Wochen mit Empagliflozin -0.66 %, mit Linagliptin -0.70 % und mit beiden Wirkstoffen zusammen -1.08 %. Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes war unter EMPA/LINA und unter EMPA in Woche 52 immer noch erhalten. Im sequentiellen Studiendesign (Studien 2 und 3 oben) betrug die zusätzliche Senkung durch Empagliflozin in Metformin und Linagliptin vorthera-pierten Patienten -0,65 %. Verglichen mit Placebo bewirkte Empagliflozin eine um -0,79 % stärkere Senkung des Wertes (95%-KI -1,02; -0,55; p<0.0001). Dabei erhöhte sich der der HbA_{1c} -Wert unter Placebo um 0.14 %. Die zusätzliche Senkung durch Linagliptin bei bereits mit Metformin und Empagliflozin behandelten Patienten betrug -0,53 %, während Placebo eine Senkung von -0,21 % bewirkte. Der Unterschied zwischen Linagliptin und Placebo betrug -0.32 % (95 %-KI -0.52; -0.13; p=0.0013). Wie die Auswertung der Studienresultate oben zeigt, sind durch die zusätzliche Gabe von entweder Linagliptin zu Empagliflozin oder durch die zusätzliche Gabe von Empagliflozin zu Linagliptin statistisch signifikant grössere Senkungen des HbA_{1c}-Wertes erreicht worden.

In der Studie im Parallel-Gruppen Design führte GLYXAMBI nach 24 Wochen auch zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der NPG im Vergleich zu Linagliptin 5 mg und auch gegenüber Empagliflozin 10 mg (Empagliflozin 10 mg -20.8 % / Linagliptin 5 mg -13.1 % / GLYXAMBI 10 mg/5 mg -32.2 %). Im Vergleich zu den mit den Einzelwirkstoffen behandelten Patienten erreichte ein höherer Anteil der mit GLYXAMBI behandelten Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von $\geq 7,0$ % einen HbA_{1c}-Zielwert von <7% (Empagliflozin 10 mg 28.0 % / Linagliptin 5 mg 36.1 % / GLYXAMBI 10 mg/5 mg 57.8 %). Gegenüber Linagliptin 5 mg führte GLYXAMBI zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Körpergewichts. Die Kombination der beiden Wirkstoffe hat zu keinen zusätzlichen Sicherheitsbedenken geführt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

In der Schweiz ist GLYXAMBI in einer Dosisstärkenkombination 10 mg/5 mg zugelassen werden. Von der EMA wurden zwei Dosisstärkenkombinationen 10 mg/5 mg und 25 mg/5 mg zugelassen. Die Dosisstärkenkombination mit der höheren Empagliflozin-Dosierung 25 mg/5 mg hat in den Studien jedoch kaum Vorteile gezeigt.

Gemäss Fachinformation wird täglich eine Tablette eingenommen. Analog zu anderen Präparaten für die orale Behandlung von Typ-2-Diabetes wird eine Monats- (30 Filmtabletten) und Dreimonatspackungen (90 Filmtabletten) angeboten.

Medizinischer Bedarf

Die Zulassungsinhaberin macht geltend, dass sich bei diesem Präparat die positiven Faktoren des SGLT-2 Inhibitors Empagliflozin (kardiovaskuläre Sicherheit, niedriges Hypoglykämie-Risiko, Reduktion von Körpergewicht und Blutdruck) und des DPP-4 Inhibitors Linagliptin (niedriges Hypoglykämie-Risiko, Ausscheidung unabhängig von Nieren- und Leberfunktion) vereinen.

Es liegen bisher noch keine Daten vor, die aufzeigen inwiefern die Dreierkombination Metformin, Empagliflozin und Linagliptin eine Therapieeskalation insbesondere zu Insulin hinauszögert und inwiefern sie kardiovaskuläre Ereignisse und damit Morbidität und Mortalität beeinflusst.

Beurteilung durch ausländische Zulassungsbehörden

Die EMA empfiehlt GLYXAMBI bei Erwachsenen mit Typ-2 Diabetes, die älter sind als 18 Jahre, um die glykämische Kontrolle zu verbessern, wenn Metformin und/oder Sulphonylurea oder einer der Wirkstoffe von GLYXAMBI nicht ausreichen oder wenn ein Patient bereits mit den einzelnen Wirkstoffen gleichzeitig therapiert wird.

Die FDA hat GLYXAMBI als Zusatztherapie zu Diät und Bewegung zugelassen in Fällen, in denen die gleichzeitige Behandlung mit den beiden Wirkstoffen angebracht ist.

Beurteilung durch ausländische Institute

Der G-BA hat im September 2016 für Empagliflozin basierend auf den Daten der EMPA-REG-Outcome-Studie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung bei bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren festgestellt.

Zur Kombination von Empagliflozin und Linagliptin liegen vom IQWiG, von der HAS und vom NICE keine Beurteilungen vor.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung,
*„Zur Verbesserung des Blutzuckerspiegels bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ2:
- anstelle von Empagliflozin, wenn die Blutzuckerkontrolle durch Diät, Bewegung und eine Behandlung mit Empagliflozin und Metformin oder mit Empagliflozin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend ist.
- anstelle von Linagliptin, wenn die Blutzuckerkontrolle durch Diät, Bewegung und eine Behandlung mit Linagliptin und Metformin oder mit Linagliptin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend ist.
Als Ersatz der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche bereits mit dieser Kombination behandelt werden.“*
- aufgrund des therapeutischen Quervergleichs (TQV) mit (20611) QTERN und dessen FAP zu Fr. 81.07 für 28 Filmtabletten, der darauf basierenden Tagestherapiekosten zu Fr. 2.8954 und damit

aufgrund des TQV-Niveaus von Fr. 86.86 für 30 Filmtabletten und von Fr. 260.58 für 90 Filmtabletten,

- ohne Innovationszuschlag
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV) und dabei einem APV-Preis zu Fr. 75.16 für 30 Filmtabletten und einem APV-Preis zu Fr. 219.87 für 90 Filmtabletten basierend auf dem Durchschnitt der Fabrikabgabepreise aus den Referenzländern Schweden, Finnland und Österreich. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
- unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- mit einem Preiseinschlag bei der Packung zu 90 Filmtabletten, der auf der Preisrelation des APVs der beiden Packungen basiert,
- zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
30 Filmtabletten, 10 mg / 5 mg	Fr. 81.01	Fr. 109.40
90 Filmtabletten, 10 mg / 5 mg	Fr. 240.23	Fr. 292.20