

G-BA-Beschluss



Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin bei Diabetes mellitus Typ 2

Dr. rer. nat. Stefan Fischer

Wie lautet die Zulassung?

Glyxambi® [1] ist eine orale Fixkombination aus dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin und dem DPP-4-Inhibitor Linagliptin. Es wird angewendet bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2:

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monosubstanzen von Glyxambi® zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.
- wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

Der Beschluss betrifft Patienten, bei denen zwei orale Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (laut Zulassung, s. o.). Der G-BA sieht *keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie*.

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

- Humaninsulin + Metformin
- Humaninsulin + Empagliflozin
- Humaninsulin + Liraglutid
- Humaninsulin (wenn Kombinationspartner nicht möglich)

Wie ist die Studienlage?

Der Hersteller legte in seinem Dossier zwei zulassungsrelevante Phase-III-Studien vor; außerdem

die kardiovaskulären Outcome-Studien von Linagliptin und Empagliflozin.

Empagliflozin als Add-on

Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin plus Linagliptin erhielten

- Empagliflozin (10 oder 25 mg) + Metformin + Linagliptin
 - Placebo + Metformin + Linagliptin
- Nach 24 Wochen Therapie sank der HbA_{1c} in der Empagliflozin-Gruppe. In der Placebo-Gruppe stieg er leicht (Empagliflozin 10 mg versus Placebo -0,79 Prozentpunkte) [3].

Linagliptin als Add-on

Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin plus Empagliflozin erhielten

- Linagliptin (5 mg) + Metformin + Empagliflozin (10 oder 25 mg)
- Placebo + Metformin + Empagliflozin (10 oder 25 mg)

Nach 24 Wochen Therapie sank der HbA_{1c} in der Linagliptin-Gruppe stärker als in der Placebo-Gruppe (-0,47 Prozentpunkte unter Linagliptin vs. Vergleichsgruppe mit 25 mg Empagliflozin) [4].

Warum hat der G-BA so entschieden?

Keine der vorgelegten Studien ermöglicht einen direkten oder indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Kosten

Die Jahrestherapiekosten (nach Rabatten) von Glyxambi® + Metformin belaufen sich auf etwa 1200 € und liegen in derselben Größenordnung wie Insulin + Empagliflozin. Kombiniert man Metformin mit Insulin, halbieren sich die Kosten. Die Kombination Insulin + Liraglutid ist etwa doppelt so teuer.



Kommentar

Glyxambi® (Empagliflozin/Linagliptin) zeigt als Dreifachkombination mit Metformin Vorteile gegenüber einer oralen Zweifachkombination – zumindest beim Surrogatparameter HbA_{1c}. Um den Entschluss des G-BA zu verstehen, muss man die zweckmäßige Vergleichstherapie betrachten. Ist eine orale Zweifachtherapie nicht ausreichend (= Zulassung Glyxambi®), empfehlen die Leitlinien [2] eine Kombination aus einem oralen Therapeutikum mit Insulin. Ein Vergleich zwischen Glyxambi® und dieser Therapie ist in der Tat nicht möglich.

Trotzdem sind die vorgelegten Studien interessant. Denn die Leitlinien empfehlen die orale Dreifachtherapie zum Beispiel, wenn der Patient eine Insulintherapie ablehnt. Somit hat man zumindest die klinische Evidenz, dass ein drittes orales Therapeutikum eine wirksame Eskalation ist. Allerdings kann man nicht sagen, ob sie besser oder schlechter als eine Insulintherapie ist.

Quelle

G-BA. Beschluss „Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Empagliflozin/Linagliptin. <https://www.g-ba.de/beschluesse/4027/> (Zugriff am 04.12.19).

Literatur

1. Boehringer Ingelheim/Lilly. Fachinformation Glyxambi® (Stand Oktober 2019).
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft (Hrsg.). Diabetologie 2018;13(Suppl 2):S144–65.
3. Softeland E, et al. Diabetes Care 2017; 40:201-9.
4. Tinahones FJ, et al. Diabetes Obes Metab 2017; 19:266-74.