



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin

Vom 21. Februar 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Februar 2013 (BAnz AT 12.03.2013 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Linagliptin wie folgt gefasst:**

Nutzenbewertungsverfahren umfasst folgende Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Linagliptin

Beschluss vom: 21. Februar 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹ (Stand Oktober 2011):

Trajenta[®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen,
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

b) Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N=776) Patienten mit Ereignissen n (%)		Therapieregime Glimepirid + Metformin (N=775) Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 % KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	4 (0,5)		4 (0,5)		1,00 [0,25;3,98] 0,9985
Morbidität					
Kardiale Morbidität					
Nicht-fataler MI	6 (0,8)		10 (1,3)		0,60 [0,22;1,64] 0,3136
Angina Pectoris - stabil	11 (1,4)		12 (1,5)		0,92 [0,41;2,06] 0,8312
- instabil (mit Hospita- lisierung)	3 (0,4)		3 (0,4)		1,00 [0,20;4,93] 0,9987
Zerebrale Morbidität					
TIA	1 (0,1)		5 (0,7)		0,20 [0,02;1,71] 0,1015
Nicht-fataler Schlaganfall	3 (0,4)		11 (1,4)		0,27 [0,08;0,97] 0,0315
SMQ „zerebrovaskuläre Erkrankungen“	10 (1,3)		18 (2,3)		0,55 [0,26;1,19] 0,1262
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)					
	Therapieregime Linagliptin + Metformin MW (SD)		Therapieregime Glimepirid + Metformin MW (SD)		MWD [95% KI] p-Wert
Ausgangswert (Baseline MW)	N ³ = 754	75,8 (16,6)	N ³ = 744	76,7 (16,1)	-
Änderung des Score-Ergebnisses von Baseline zu Woche 52	N ⁴ = 560	4,1 (16,9)	N ⁴ = 569	3,4 (15,8)	0,70 [-1,2;2,6] 0,4723
Änderung des Score-Ergebnisses von Baseline zu Woche 104	N ⁴ = 453	6,9 (17,0)	N ⁴ = 463	5,7 (15,2)	1,20 [-0,9;3,3] 0,2587

	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N=776) Patienten mit Ereignissen n (%)	Therapieregime Glimepirid + Metformin (N=775) Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate UE	663 (85,4)	706 (91,1)	0,94 [0,90;0,97] 0,0005
Gesamtrate SUE	135 (17,4)	162 (20,9)	0,83 [0,68;1,02] 0,0793
Therapieabbruch - wegen UE insgesamt	60 (7,7)	85 (11,0)	0,70 [0,51;0,97] 0,0286
- aufgrund von Hypoglykämien ⁵	3 (0,4)	18 (2,3)	0,166 [0,039;0,59] 0,00097
- aufgrund fehlender Wirksamkeit ⁵	45 (5,8)	15 (1,9)	2,99 [1,63;5,58] 0,00008
Nebenwirkungen			
Hypoglykämien			
Schwere/schwer- wiegende	1 (0,13)	12 (1,55)	0,08 [0,004;0,61] 0,002
Nicht schwerwiegende symptomatische (Blutzucker < 54 mg/dl)	6 (0,77)	85 (10,97)	0,16 [0,03;0,17] <0,0001
Nicht schwerwiegende symptomatische (Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dl)	20 (2,6)	177 (22,8)	0,11 [0,07;0,18] <0,0001
Renale Ereignisse (SMQ „Akutes Nierenversagen“)	4 (0,5)	6 (0,8)	0,67 [0,19;2,35] 0,5244
Hepatische Ereignisse	11 (1,4)	10 (1,3)	1,10 [0,47;2,57] 0,8284
Pankreatitis ⁵	1	0	k.a.

HbA1c-Veränderung (absolute Veränderung des HbA1c in %)			
	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N=764) MW (SD)	Therapieregime Glimepirid + Metformin (N=755) MW (SD)	adj. MWD [95% KI] p-Wert
Ausgangswert (Baseline MW)	7,69 (0,83)	7,69 (0,82)	-
Änderung von Baseline zu Woche 52	-0,41 (0,83) -0,36 (0,83) ⁶	-0,63 (0,82) -0,57 (0,82) ⁶	0,22 [0,14;0,30] 0,0005
Änderung von Baseline zu Woche 104	-0,21 (0,83) -0,16 (0,83) ⁶	-0,41 (0,82) -0,36 (0,82) ⁶	0,20 [0,11;0,29] 0,0004

Verwendete Abkürzungen:

adj. = adjustiert; EQ-5D = EuroQol 5D; HbA1c = glykiertes Hämoglobin; k.a. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MI = Myokardinfarkt; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = Transitorische ischämische Attacke; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardised MeDRA query; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

² Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (vom 30. August 2012)

³ Anzahl Patienten, auf der der Baseline-Wert basiert

⁴ Anzahl Patienten, auf der der Wert der Änderung zum jeweiligen Zeitpunkt (Woche 52, Woche 104) beruht

⁵ aus dem Studienbericht

⁶ adjustierter Mittelwert nach Baseline HbA1c, Anzahl vorheriger OAD und Behandlung

c) Dreifachkombinationstherapie: Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten mit einer Monotherapie:

Anzahl: ca. 522 500 Patienten

b) Patienten mit einer Zweifachkombinationstherapie:

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

c) Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie:

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trajenta® (Wirkstoff: Linagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

In anderen Studien wurde eine erhöhte Rate von Pankreatitis gefunden. Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Produktinformation für Trajenta® verfügt, in der auf das erhöhte Risiko hingewiesen wird (EMA/H/C/002110/II/0004/G).⁷

Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.⁸

⁷ www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf

⁸ FDA (2012) Trajenta (linagliptin) Highlights of the Prescribing Information. Revised 9/2012

4. Therapiekosten

a) Monotherapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glibenclamid /	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin	5 mg	100	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glibenclamid ¹⁰ / Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365

⁹ jeweils größte Packung

¹⁰ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin ¹²	191,29 €	166,36 € [2,05 € ¹³ ; 22,88 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glibenclamid ^{15, 16} / Glimepirid ^{15, 16}	14,74 € 16,68 € - 82,34 €	12,38 € [2,05 € ¹³ ; 0,31 € ¹⁴] 14,16 € - 74,63 € [2,05 € ¹³ ; 0,47 - 5,66 € ¹⁴]

¹¹ jeweils größte Packung

¹² Stand Lauer-Taxe 15. August 2012

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁵ Festbetrag

¹⁶ Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linagliptin	607,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glibenclamid /	12,55 € - 75,31 €
Glimepirid	28,71 € - 151,33 €

b) Zweifachkombinationstherapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glibenclamid /	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin + Metformin ¹⁸	5 mg 1000 mg	100 180	365 365 - 1095
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glibenclamid ¹⁹ / Glimepirid + Metformin ¹⁸	3,5 mg 1 mg - 6 mg 1000 mg	180 180 180	182,5 - 1095 365 365 - 1095

¹⁷ jeweils größte Packung

¹⁸ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g

¹⁹ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ²⁰)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin ²¹	191,29 €	166,36 € [2,05 € ²² ; 22,88 € ²³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glibenclamid ^{24, 25} / Glimepirid ^{24, 25}	14,74 € 16,68 € - 82,34 €	12,38 € [2,05 € ²² ; 0,31 € ²³] 14,16 € – 74,63 € [2,05 € ²² ; 0,47 - 5,66 € ²³]
Metformin ^{24, 25}	18,59 €	15,92 € [2,05 € ²² ; 0,62 € ²³]

²⁰ jeweils größte Packung

²¹ Stand Lauer-Taxe 15. August 2012

²² Rabatt nach § 130 SGB V

²³ Rabatt nach § 130a SGB V

²⁴ Festbetrag

²⁵ Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linagliptin + Metformin	639,49 € - 704,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glibenclamid + Metformin / Glimepirid + Metformin	44,83 € - 172,16 € 60,99 € - 248,18 €

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Glibenclamid / Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)				
Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg / I.E./ml)	Menge pro Packung (Tabletten / I.E.) ²⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten / I.E.)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin	5 mg	100	365
+ Metformin	1000 mg	180	365 - 1095
+ Glibenclamid ²⁷ /	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)			
Humaninsulin + Metformin			
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁸	100 I.E./ml	3000	13 797 - 27 594 I.E.
+ Metformin ²⁹	1000 mg	180	365 - 1095
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>			
Mischinsulin ²⁸	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 – 27594 I.E.

²⁶ jeweils größte Packung²⁷ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg²⁸ durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)²⁹ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 - 3 g

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ³⁰)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin ³¹	191,29 €	166,36 € [2,05 € ³² ; 22,88 € ³³]
+ Glibenclamid ^{34, 35} /	14,74 €	12,38 € [2,05 € ³² ; 0,31 € ³³]
Glimepirid ^{34, 35}	16,68 - 82,34 €	14,16 € - 74,63 € [2,05 € ³² ; 0,47 - 5,66 € ³³]
+ Metformin ^{34, 35}	18,59 €	15,92 € [2,05 € ³² ; 0,62 € ³³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)		
Humaninsulin + Metformin		
NPH-Insulin ^{34, 35}	89,45 €	81,18 € [2,05 € ³² ; 6,22 € ³³]
+ Metformin ^{34, 35}	+ 18,59 €	+ 15,92 € [2,05 € ³² ; 0,62 € ³³]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>		
Mischinsulin ^{34, 35}	89,45 €	81,18 € [2,05 € ³² ; 6,22 € ³³]

³⁰ jeweils größte Packung³¹ Stand Lauer-Taxe 15. August 2012³² Rabatt nach § 130 SGB V³³ Rabatt nach § 130a SGB V³⁴ Festbetrag³⁵ Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten / Packung ³⁶	Anzahl Messungen / Tag	Verbrauch Teststreifen / Jahr	Kosten / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	13,90 € ³⁷	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €

³⁶ Anzahl Teststreifen / Packung = 50 St.

³⁷ Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linagliptin + Metformin + Glibenclamid / Linagliptin + Metformin + Glimepirid	652,04 € - 779,37 € 668,20 € - 855,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	405,63 € - 843,54 €
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam - Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	373,35 € - 746,69 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € - 304,41 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Februar 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken