



## **Linagliptin**

Beschluss vom: 21. Februar 2013 / 23. Januar 2014  
In Kraft getreten am: 21. Februar 2013 / 23. Januar 2014  
BAnz AT 25.03.2013 B4 / BAnz AT 12.02.2014 B4

gültig bis: unbefristet

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup> (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.

---

<sup>1</sup> Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>2</sup>:

	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N=776) Patienten mit Ereignissen n (%)		Therapieregime Glimepirid + Metformin (N=775) Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 % KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	4 (0,5)		4 (0,5)		1,00 [0,25;3,98] 0,9985
<b>Morbidität</b>					
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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)</b>					
	Therapieregime Linagliptin + Metformin MW (SD)		Therapieregime Glimepirid + Metformin MW (SD)		MWD [95% KI] p-Wert
Ausgangswert (Baseline MW)	N <sup>3</sup> = 754	75,8 (16,6)	N <sup>3</sup> = 744	76,7 (16,1)	-
Änderung des Score-Ergebnisses von Baseline zu Woche 52	N <sup>4</sup> = 560	4,1 (16,9)	N <sup>4</sup> = 569	3,4 (15,8)	0,70 [-1,2;2,6] 0,4723
Änderung des Score-Ergebnisses von Baseline zu Woche 104	N <sup>4</sup> = 453	6,9 (17,0)	N <sup>4</sup> = 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
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
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 <sup>5</sup>	3 (0,4)	18 (2,3)	0,166 [0,039;0,59] 0,00097
- aufgrund fehlender Wirksamkeit <sup>5</sup>	45 (5,8)	15 (1,9)	2,99 [1,63;5,58] 0,00008
<b>Nebenwirkungen</b>			
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 <sup>5</sup>			
	1	0	k.a.

<b>HbA1c-Veränderung</b> (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) <sup>6</sup>	-0,63 (0,82) -0,57 (0,82) <sup>6</sup>	0,22 [0,14;0,30] 0,0005
Änderung von Baseline zu Woche 104	-0,21 (0,83) -0,16 (0,83) <sup>6</sup>	-0,41 (0,82) -0,36 (0,82) <sup>6</sup>	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 MedDRA query; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

<sup>2</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (vom 30. August 2012)

<sup>3</sup> Anzahl Patienten, auf der der Baseline-Wert basiert

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

<sup>5</sup> aus dem Studienbericht

<sup>6</sup> 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](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).<sup>7</sup>

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

<sup>7</sup> [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002110/WC500135743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf)

<sup>8</sup> 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) <sup>9</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin	5 mg	100	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glibenclamid <sup>10</sup> / Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365

<sup>9</sup> jeweils größte Packung

<sup>10</sup> 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 <sup>11</sup> )	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin <sup>12</sup>	191,29 €	166,36 € [2,05 € <sup>13</sup> ; 22,88 € <sup>14</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glibenclamid <sup>15, 16</sup> / Glimepirid <sup>15, 16</sup>	14,74 € 16,68 € - 82,34 €	12,38 € [2,05 € <sup>13</sup> ; 0,31 € <sup>14</sup> ] 14,16 € - 74,63 € [2,05 € <sup>13</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>14</sup> ]

<sup>11</sup> jeweils größte Packung

<sup>12</sup> Stand Lauer-Taxe 15. August 2012

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>15</sup> Festbetrag

<sup>16</sup> 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) <sup>17</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Linagliptin + Metformin <sup>18</sup>	5 mg 1000 mg	100 180	365 365 - 1095
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Glibenclamid <sup>19</sup> / Glimepirid + Metformin <sup>18</sup>	3,5 mg 1 mg - 6 mg 1000 mg	180 180 180	182,5 - 1095 365 365 - 1095

<sup>17</sup> jeweils größte Packung

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

<sup>19</sup> 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 <sup>20</sup> )	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Linagliptin <sup>21</sup>	191,29 €	166,36 € [2,05 € <sup>22</sup> ; 22,88 € <sup>23</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Glibenclamid <sup>24, 25</sup> / Glimepirid <sup>24, 25</sup>	14,74 € 16,68 € - 82,34 €	12,38 € [2,05 € <sup>22</sup> ; 0,31 € <sup>23</sup> ] 14,16 € – 74,63 € [2,05 € <sup>22</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>23</sup> ]
Metformin <sup>24, 25</sup>	18,59 €	15,92 € [2,05 € <sup>22</sup> ; 0,62 € <sup>23</sup> ]

<sup>20</sup> jeweils größte Packung

<sup>21</sup> Stand Lauer-Taxe 15. August 2012

<sup>22</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>23</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>24</sup> Festbetrag

<sup>25</sup> 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)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	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.) <sup>26</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten / I.E.)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Linagliptin	5 mg	100	365
+ Metformin	1000 mg	180	365 - 1095
+ Glibenclamid <sup>27</sup> / Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)</b>			
<b>Humaninsulin + Metformin</b>			
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>28</sup>	100 I.E./ml	3000	13 797 - 27 594 I.E.
+ Metformin <sup>29</sup>	1000 mg	180	365 - 1095
<b>Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam</b>			
<b><u>Konventionelle Insulintherapie</u></b>			
Mischinsulin <sup>28</sup>	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 – 27594 I.E.

<sup>26</sup> jeweils größte Packung<sup>27</sup> für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg<sup>28</sup> durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)<sup>29</sup> 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 <sup>30</sup> )	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Linagliptin <sup>31</sup>	191,29 €	166,36 € [2,05 € <sup>32</sup> ; 22,88 € <sup>33</sup> ]
+ Glibenclamid <sup>34, 35</sup> /	14,74 €	12,38 € [2,05 € <sup>32</sup> ; 0,31 € <sup>33</sup> ]
Glimepirid <sup>34, 35</sup>	16,68 - 82,34 €	14,16 € - 74,63 € [2,05 € <sup>32</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>33</sup> ]
+ Metformin <sup>34, 35</sup>	18,59 €	15,92 € [2,05 € <sup>32</sup> ; 0,62 € <sup>33</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)</b>		
<b>Humaninsulin + Metformin</b>		
NPH-Insulin <sup>34, 35</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>32</sup> ; 6,22 € <sup>33</sup> ]
+ Metformin <sup>34, 35</sup>	+ 18,59 €	+ 15,92 € [2,05 € <sup>32</sup> ; 0,62 € <sup>33</sup> ]
<b>Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam</b>		
<b><u>Konventionelle Insulintherapie</u></b>		
Mischinsulin <sup>34, 35</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>32</sup> ; 6,22 € <sup>33</sup> ]

<sup>30</sup> jeweils größte Packung<sup>31</sup> Stand Lauer-Taxe 15. August 2012<sup>32</sup> Rabatt nach § 130 SGB V<sup>33</sup> Rabatt nach § 130a SGB V<sup>34</sup> Festbetrag<sup>35</sup> Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten / Packung <sup>36</sup>	Anzahl Messungen / Tag	Verbrauch Teststreifen / Jahr	Kosten / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	13,90 € <sup>37</sup>	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €
	Lanzetten	3,80 € <sup>37</sup>	1 - 3	365 - 1095	6,94 € - 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 € <sup>37</sup>	1 - 3	365 - 730	83,22 € - 166,44 €

<sup>36</sup>Anzahl Teststreifen / Packung = 50 St.

<sup>37</sup>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 Lazetten Einmalnadeln)	101,47 € - 304,41 € 6,94 € - 20,80 € 83,22 € - 166,44 €