

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Linagliptin (Trajenta<sup>®</sup>)*

Boehringer Ingelheim International GmbH

**Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.08.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Tabelle 1-A: Endpunkte mit Überlegenheit von Linagliptin .....	14
Tabelle 1-B: Endpunkte mit einem Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie.....	17

## **Abbildungsverzeichnis**

Nicht zutreffend

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
Adj.	Adjustiert
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	<i>Glucagon like Peptide 1</i>
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
KI	Kontraindikation
MI	Myokardinfarkt
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
OAD	Orale Antidiabetika
RR	Relatives Risiko
SH	Sulfonylharnstoff
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Unverträglichkeit
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Boehringer Ingelheim International GmbH
<b>Anschrift:</b>	Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Matthias Pfannkuche
<b>Position:</b>	Leiter Marktzugang und Gesundheitsökonomie
<b>Adresse:</b>	Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Deutschland
<b>Telefon:</b>	06132 / 77-8453
<b>Fax:</b>	06132 / 77-6600
<b>E-Mail:</b>	matthias.pfannkuche@boehringer-ingelheim.com
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Boehringer Ingelheim International GmbH
<b>Anschrift:</b>	Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Linagliptin</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Trajenta®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A10BH05</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

### **Linagliptin**

Linagliptin ist ein orales Antidiabetikum (OAD) und hemmt das Enzym DPP-4, das die Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP abbaut. GLP-1 und GIP erhöhen unter Hyperglykämiebedingungen die Biosynthese von Insulin und dessen Ausschüttung aus den Betazellen des Pankreas und verringern die Glukagonsekretion aus den Alphazellen des Pankreas, was zu einer Reduktion der hepatischen Glukoneogenese führt. Linagliptin verbessert so die Glukosehomöostase ohne substanzeigenes Hypoglykämierisiko.

### **Andere in Deutschland zugelassene Antidiabetika**

Der Wirkmechanismus von Linagliptin ist prinzipiell vergleichbar dem anderer in Deutschland zugelassener DPP-4-Inhibitoren und unterscheidet sich grundsätzlich von dem anderer Antidiabetika. Metformin hemmt die hepatische Glukoneogenese und die Glykogenolyse und verbessert die periphere Glukoseaufnahme und -verwertung. Glitazone erhöhen die Insulinsensitivität und reduzieren die Glukoseproduktion in der Leber. Sulfonylharnstoffe (SH) und Glinide stimulieren die Sekretion von Insulin durch Hemmung der ATP-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen. Dieser Effekt tritt dosisabhängig, jedoch unabhängig vom Blutzuckerspiegel ein und birgt somit ein substanzeigenes Hypoglykämierisiko. Alpha-Glucosidase-Inhibitoren hemmen die Aufspaltung von Di-, Oligo- und Polysacchariden im Darm und vermindern dadurch deren Resorption. GLP-1-Agonisten binden an den Rezeptor für Glucagon-like-peptide-1. Sie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

fördern glukoseabhängig die Sekretion von Insulin und hemmen gleichzeitig die von Glukagon. Injizierte Insuline zeigen einen vergleichbaren Wirkmechanismus wie körpereigenes Insulin, jedoch glukoseunabhängig und mit hohem Risiko für Hypoglykämien.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Trajenta<sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>als <b>Monotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit (UV) ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.</li> </ul> <p>als <b>Kombinationstherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.</li> <li>• in Kombination mit einem SH und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.</li> </ul>	24. August 2011	A
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-	-
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Linagliptin</b> in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von T2DM-Patienten	<b>SH (Glibenclamid, Glimepirid)</b> in der Monotherapie  <b>SH (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</b> für Linagliptin + Metformin in der Zweifachtherapie  <b>Metformin + Humaninsulin</b> in der Dreifachtherapie für Linagliptin + Metformin + SH
-	Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Es fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, bei dem der G-BA die in der Tabelle 1-7 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) zur Behandlung des T2DM empfohlen und mit Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin vom 29.03.2012 festgelegt hat.

Gemäß der AM-NutzenV ist die ZVT nach Maßstäben der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin zu bestimmen. In Leitlinien, die die internationalen Standards abbilden, haben DPP-4-Inhibitoren einen anderen Stellenwert im Vergleich zu Metformin und

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SH, da sie bei Patienten eingesetzt werden, die mit Metformin und SH nicht oder nicht mehr ausreichend behandelt werden können. Diese Therapiekaskade bestätigte der G-BA in dem im Anhörungsverfahren befindlichen Therapiehinweis vom 07.12.2010 zu DPP-4-Inhibitoren. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Dies ist bisher weder für SH noch für Humaninsulin erfolgt. Nach Ansicht von Boehringer Ingelheim entspricht Sitagliptin den Anforderungen der Kriterien für die Wahl der ZVT (sowohl in der Mono- als auch in der Zweifach- und Dreifachtherapie). Dennoch wird im vorliegenden Dossier den seitens des G-BA bestimmten Vergleichstherapien gefolgt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

#### Monotherapie

In einer Zulassungsstudie wurde für Linagliptin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit in der Monotherapie bei Metformin-ungeeigneten Patienten nachgewiesen. Für die vom G-BA geforderte ZVT wurden keine Studien gefunden, die für einen direkten oder indirekten Vergleich von Linagliptin mit SH in der Monotherapie geeignet waren. Linagliptin kann wie andere Gliptine bei Patienten mit Kontraindikation (KI) oder UV gegen Metformin oder SH eingesetzt werden. Darüber hinaus kann Linagliptin bei Patienten mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung eingesetzt werden, für die sonst keine alternative orale Therapie existiert.

#### Zweifachtherapie

Die Bewertung von Linagliptin in der Zweifachtherapie basiert auf einer direkt vergleichenden Studie, in der T2DM-Patienten entweder mit Metformin + Linagliptin oder mit Metformin + Glimepirid behandelt wurden.

Nach zweijähriger Behandlungszeit war die blutzuckersenkende Wirkung von Linagliptin und Glimepirid vergleichbar.

Linagliptin war Glimepirid in den in Tabelle 1-A gezeigten Endpunkten bei der Gesamtpopulation signifikant überlegen.

Tabelle 1-A: Endpunkte mit Überlegenheit von Linagliptin

Endpunkt	Häufigkeit der Ereignisse	RR	95%-KI
Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse	L: 6,4% G: 9,5%	0,67	0,48;0,95
Kardiovaskulärer Tod, MI, Schlaganfall oder instabile Angina pectoris	L: 1,5% G: 3,4%	0,46	0,23;0,91

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Häufigkeit der Ereignisse	RR	95%-KI
Kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	L: 1,4% G: 3,0%	0,48	0,23;0,97
Nicht-fataler Schlaganfall	L: 0,4% G: 1,4%	0,27	0,08;0,97
Nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	L: 1,2% G: 2,7%	0,43	0,20;0,93
Hypoglykämien			
• Gesamt	L: 7,5% G: 36,1%	0,21	0,16;0,27
• Schwerwiegend	L: 0,1% G: 1,5%	0,08	0,01;0,64
• Nicht-schwerwiegend I (Blutglukose $\leq 70$ mg/dL und $\geq 54$ mg/dL)	L: 2,6% G: 22,8%	0,11	0,07;0,18
• Nicht-schwerwiegend II (Blutglukose $< 54$ mg/dL)	L: 0,8% G: 11,0%	0,07	0,03;0,16
Gesamtrate UE	L: 85,4% G: 91,1%	0,94	0,90;0,97
Studienabbrüche aufgrund von UE	L: 7,7% G: 11,0%	0,70	0,51;0,97
Gewichtsveränderung	L: -1,39 kg G: +1,29 kg (adj. MW)	-2,68 kg (adj. MWD)	-3,11;-2,25
Adj. MW = adjustierter Mittelwert, Adj. MWD = adjustierte Mittelwertdifferenz, G = Glimperid, KI = Konfidenzintervall, L = Linagliptin; MI = Myokardinfarkt, RR = relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis			

Für keinen in dieser Studie untersuchten Endpunkt wurde ein geringerer Nutzen für Linagliptin im Vergleich zu Glimperid festgestellt.

### Dreifachtherapie

Eine Zulassungsstudie mit Linagliptin vs. Placebo zusätzlich zu einer Basistherapie mit Metformin + SH hat den medizinischen Nutzen der Dreifachtherapie mit Linagliptin gezeigt. Eine Studie für einen direkten Vergleich mit Metformin + Humaninsulin liegt jedoch nicht vor. Aufgrund des Fehlens einer gemeinsamen Vergleichsbrücke der Dreifach- mit der Zweifachkombination konnte auch kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Für Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin + SH und einer noch nicht indizierten Insulintherapie aufgrund des Krankheitsstadiums oder einer Fremd- oder

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eigengefährdung durch das hohe Insulin-bedingte Hypoglykämierisiko, haben DPP-4-Inhibitoren wie Linagliptin ein Alleinstellungsmerkmal.

Aufgrund des dargestellten medizinischen Nutzens weist Linagliptin einen Zusatznutzen auf, der als beträchtlich (Zweifachtherapie) bzw. nicht quantifizierbar (Mono- und Dreifachtherapie) einzustufen ist.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Linagliptin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von T2DM-Patienten	ja
-	Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung des T2DM ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie. Weitere Therapieziele sind die Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Dazu gehört auch die Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme. Hypoglykämien sind nicht nur eine akute und unter Umständen lebensbedrohliche Komplikation der T2DM-Therapie, sondern tragen auch maßgeblich zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Einstufung des Zusatznutzens erfolgte gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 3, Absatz 1) aufgrund des Vorhandenseins eines patientenrelevanten Nutzens gegenüber der ZVT. Das Ausmaß des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde ebenfalls anhand der in der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kriterien operationalisiert.

### Monotherapie

Linagliptin zeichnet sich in der Monotherapie bei Metformin-ungeeigneten Patienten durch seine Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit aus. Letztere stehen in Zusammenhang mit den besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften von Linagliptin, wie der sehr hohen Selektivität für das Enzym DPP-4, die geringe Metabolisierung und die sehr geringe renale Elimination. Dadurch kann Linagliptin im Unterschied zu anderen DPP-4-Inhibitoren, Metformin, SH, Gliniden, Alpha-Glucosidase-Hemmern und GLP-1-Agonisten in allen Stadien der Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung sowie bei schwerer Leberfunktionsstörung eingesetzt werden. Deshalb liegt für Linagliptin in der Monotherapie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

### Zweifachtherapie

Für die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Zweifachtherapie wurde eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Studie verwendet, die der Evidenzstufe Ib entspricht. Die in diesem Dossier beschriebenen Endpunkte sind patientenrelevant und valide. Das Verzerrungspotenzial ist für die aufgeführten Endpunkte niedrig. Aufgrund des Vorliegens einer Studie der Evidenzstufe Ib ergibt sich die Beleglage eines Hinweises, die auch für die Zusatznutzeneinstufung zutrifft.

In der Kombinationstherapie mit Metformin existieren für Linagliptin hinsichtlich der eingangs genannten Therapieziele bei der Gesamtpopulation mehrere Endpunkte mit einer statistisch signifikanten Überlegenheit (siehe Tabelle 1-A). Entsprechend der Vermeidung von Nebenwirkungen/Folgekomplikationen unterschiedlichen Schweregrads wird der Überlegenheit in diesen Endpunkten ein geringer bis erheblicher Zusatznutzen zugeschrieben (siehe Tabelle 1-B).

Tabelle 1-B: Endpunkte mit einem Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Vorab definierte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse	Beträchtlich
Kardiovaskulärer Tod, MI, Schlaganfall oder instabile Angina pectoris	Erheblich
Kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	Erheblich
Nicht-fataler Schlaganfall	Erheblich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	Erheblich
Hypoglykämien	
• Gesamt	Beträchtlich
• Schwerwiegend	Erheblich
• Nicht-schwerwiegend I	Gering
• Nicht-schwerwiegend II	Gering
Gesamtrate UE	Beträchtlich
Studienabbrüche aufgrund von UE	Beträchtlich
Gewichtsveränderung	Gering
MI = Myokardinfarkt, UE = Unerwünschtes Ereignis	

Der Zusatznutzen in der Gesamtpopulation von Linagliptin vs. Glimperid ist für

- fünf Endpunkte erheblich aufgrund der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen/Folgekomplikationen,
- vier Endpunkte beträchtlich aufgrund der relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen/Folgekomplikationen bzw. bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen/Folgekomplikationen und
- drei Endpunkte gering aufgrund der relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen/ Folgekomplikationen.

Durch die Vermeidung schwerwiegender und anderer Nebenwirkungen/Folgekomplikationen in 12 Endpunkten ergibt sich zusammenfassend ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Linagliptin im Vergleich zu Glimperid in der Kombinationstherapie mit Metformin. Dieser resultiert aus einer signifikanten Verminderung des Hypoglykämierisikos, des kardio- und zerebrovaskulären Risikos und des Gewichts.

### Dreifachtherapie

Für die Dreifachtherapie war infolge des Fehlens vergleichbarer Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich kein datenbasierter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT möglich. Im Rahmen einer Zulassungsstudie wurde für Linagliptin die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit einer Metformin + SH-Therapie gezeigt, die einer Therapieeskalation bedurften. Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen, stellt Linagliptin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar. Deshalb weist Linagliptin auch in der Dreifachtherapie einen Zusatznutzen auf, der aufgrund fehlender Daten nicht quantifizierbar ist.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### **Zielpopulation gemäß Zulassung**

Erwachsene T2DM-Patienten,

- wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen UV ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist (Monotherapie)
- wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (in Kombination mit Metformin)
- wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit einem SH und Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (in Kombination mit einem SH und Metformin).

Die Zielpopulation gemäß Zulassung bildet für Linagliptin die zu erwartende Population nicht angemessen ab, da sie durch die geltenden Leitlinien und die Therapiehinweise des G-BA zu Gliptinen (in der Mono- und Dreifachtherapie) eingeschränkt wird.

### **Maximale GKV-relevante Population (siehe Tabelle 1-9):**

- Anwendung von Linagliptin in der **Monotherapie**: Bei bestehender Metformin- und SH-KI/UV als Therapeutikum der 3. Wahl gemäß Therapiehinweis.
- Anwendung in der **Zweifachtherapie**: Aufgrund des in Abschnitt 1.5 aufgezeigten Zusatznutzens von Linagliptin vs. Glimperid wären alle Patienten, die mit einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend behandelt sind, mit Linagliptin als Kombinationspartner zu therapieren. Die Zielpopulation gemäß Zulassung deckt sich mit der maximal GKV-relevanten Population.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anwendung in der **Dreifachtherapie**: Wenn eine Zweifachkombination mit Metformin und SH nicht zur Blutzuckersenkung ausreicht, ein Patient für eine Insulintherapie nicht geeignet ist oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Die relevante Population ergibt sich aus dem Therapiehinweis.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Wesentliches Therapieziel bei der Behandlung des T2DM ist eine hohe Qualität der Blutzucker senkenden Therapie zur Vermeidung von Symptomen und Komplikationen der Erkrankung. Gleichzeitig besteht ein Bedarf Häufigkeit, Ausmaß und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu minimieren. Zudem benötigen Diabetiker mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung ein für sie nicht kontraindiziertes OAD.

Die für die Therapie des T2DM verfügbaren OAD unterscheiden sich im Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme insofern, als SH und Glinide, nicht jedoch Linagliptin und andere DPP-4-Inhibitoren diese Risiken aufweisen. Die Anwendung der bislang verfügbaren OAD, für die kein Verordnungsaußchluss zu Lasten der GKV besteht, wird bei mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht oder nur mit Dosisanpassung/Überwachung empfohlen. Bei schweren Leberfunktionsstörungen sind SH kontraindiziert. Linagliptin wird nur zu etwa 5% über die Niere und weitgehend unverändert über die Galle und den Darm ausgeschieden. Daher ist auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in allen Stadien und Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung gibt es zu Linagliptin keine orale Alternative der T2DM-Therapie.

Linagliptin hat darüber hinaus kein substanzeigenes Risiko von Hypoglykämien oder Gewichtszunahme. Bislang gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von Linagliptin. Im direkten Vergleich zu Glimperid zeichnet sich ein signifikant geringeres Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse ab. Dadurch bedient Linagliptin einen bisher nicht ausreichend gedeckten therapeutischen Bedarf.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Linagliptin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von T2DM-Patienten	Maximale GKV-relevante Population Gesamt 1.258.941  davon <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monotherapie: 507.486</li> <li>• Zweifachtherapie: 681.919</li> <li>• Dreifachtherapie: 69.536</li> </ul>
-	Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Linagliptin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von T2DM-Patienten	Patienten mit Monotherapie	nicht quantifizierbar	148.697
		Patienten mit Zweifachtherapie	beträchtlich	681.919
		Patienten mit Dreifachtherapie	nicht quantifizierbar	69.536
-	Kein weiteres Anwendungsgebiet	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	<u>Monotherapie</u> Linagliptin (Trajenta <sup>®</sup> )  bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen UV ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.	607,21 €	308.150.574,06 € (n = 507.486 Patienten)  <b>Hinweis:</b> Gemäß der Therapiehinweise ergibt sich eine maximal zu behandelnde Population von 148.697 GKV-Patienten = 90.290.305,37 € Jahrestherapiekosten GKV
	<u>Zweifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta <sup>®</sup> ) in Kombination mit Metformin,  wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.	638,88 €- 702,23 €	435.664.410,72 €- 478.863.979,37 € (n = 681.919 Patienten)
	<u>Dreifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta <sup>®</sup> ) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin,  wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.	667,96 €- 853,93 €	46.447.266,56 €- 59.378.876,48 € (n = 69.536 Patienten)
-	Kein weiteres Anwendungsgebiet	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*</b>
790.262.251,34 €-
846.393.429,91 €

\* Die in Tabelle 1-12 angegebenen Kosten basieren auf der hypothetischen Situation, dass Patienten mit jedweder OAD-Therapie auf Linagliptin umgestellt werden.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	<u>Monotherapie</u> Linagliptin (Trajenta <sup>®</sup> , Boehringer Ingelheim)	Als Monotherapie zur Behandlung des T2DM, wenn Diät, körperliche Bewegung und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen und eine KI/UV für Metformin vorliegt.	607,21 €	90.290.305,37 € (n = 148.697 Patienten)
	<u>Zweifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta <sup>®</sup> , Boehringer Ingelheim) + Metformin	Als Kombinationstherapie bei T2DM-Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	638,88 €- 702,23 €	435.664.410,72 €- 478.863.979,37 € (n = 681.909 Patienten)
	<u>Dreifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta <sup>®</sup> , Boehringer Ingelheim) + Metformin + Glimepirid	Als Kombinationstherapie bei T2DM-Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	667,96 €- 853,93 €	46.447.266,56 €- 59.378.876,48 € (n = 69.536 Patienten)
-	Kein weiteres Anwendungsgebiet	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
572.401.982,65 €- 628.533.161,22 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Mono-therapie	Glimepirid	Als Monotherapie zur Behandlung des T2DM, wenn Diät, körperliche Bewegung und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen und eine KI/UV für Metformin vorliegt.	29,08 € - 151,70 €	14.757.692,88 € - 76.985.626,20 € (n = 507.486 Patienten)
	Zweifach-therapie	Metformin + Glimepirid	Als Kombinationstherapie bei T2DM-Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	60,75 € - 246,72 €	41.426.579,25 € - 168.243.055,68 € (n = 681.909 Patienten)
	Dreifach-therapie	Insulin + Metformin	Als Kombinationstherapie bei T2DM-Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und SH-Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	376,09 € - 783,85 €	26.151.098,88 € - 54.505.793,60 € (n = 69.536 Patienten)
-	Kein weiteres Anwendungsgebiet	-	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

In der Fach- und Gebrauchsinformation von Linagliptin (Trajenta®) werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Es sind keine substanzspezifischen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.

Die Dosis von Linagliptin beträgt 5 mg einmal täglich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Linagliptin und Metformin soll die Dosis von Metformin beibehalten werden. Bei Anwendung von Linagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade ist keine Dosisanpassung von Linagliptin erforderlich. Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ebenfalls nicht erforderlich ist. Klinische Erfahrungen bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor. Es ist auch keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Eine Studie, die speziell die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 70 Jahre untersuchte, bestätigte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Altersgruppe.

Linagliptin kann zu jeder Tageszeit zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Die Einnahme der doppelten Dosis an einem Tag sollte vermieden werden.

Die Anwendung von Linagliptin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Linagliptin während der Schwangerschaft vermieden werden. Die vorliegenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigen, dass Linagliptin/Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Linagliptin zeigt ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil. Das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel ist gering. Linagliptin zeigt in klinischen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glyburid, Simvastatin, Pioglitazon, Warfarin, Digoxin oder oralen Kontrazeptiva.