

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

Linagliptin (Trajenta®)

Boehringer Ingelheim International GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
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.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
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).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EQ-5D	Gesundheitsfragebogen der EuroQol Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	glukoseabhängige insulinotrope Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon like Peptide 1
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
KI	Kontraindikation
OAD	orale Antidiabetika
RCTs	randomisierte kontrollierte Studien
SD	Standardabweichung
SH	Sulfonylharnstoffe
SMD	standardisierte Mittelwertsdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereigniss
T2D	Diabetes mellitus Typ 2
UE	unerwünschte Ereignisse
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UV	Unverträglichkeit
VAS	visuelle Analogskala
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 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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim International GmbH
Anschrift:	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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim International GmbH
Anschrift:	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

Wirkstoff:	Linagliptin
Markenname:	Trajenta®
ATC-Code:	A10BH05

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)

- Wirkmechanismus von Linagliptin

Linagliptin hemmt das Enzym DPP-4, das für den Abbau der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP verantwortlich ist. GLP-1 und GIP erhöhen die Biosynthese von Insulin und dessen Ausschüttung aus den Betazellen des Pankreas bei erhöhten Blutzuckerwerten und verringern die Glukagonsekretion aus den Alphazellen des Pankreas, was zu einer Reduktion der hepatischen Glukoneogenese führt. Linagliptin hat so eine verbessernde Wirkung auf die Glukosehomöostase ohne substanzeigenes Hypoglykämierisiko.

- Wirkmechanismen von Linagliptin und anderen Antidiabetika

Der Wirkmechanismus von Linagliptin ist vergleichbar dem anderer in Deutschland zugelassener DPP-4-Inhibitoren (z.B. Sitagliptin) und unterscheidet sich grundsätzlich von dem anderer Antidiabetika. So wirkt Metformin durch Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und der Glykogenolyse sowie Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung. Sulfonylharnstoffe 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-Hemmer sind Enzymhemmer, die die Aufspaltung von Di-, Oligo- und Polysacchariden in Monosaccharide im Darm hemmen und dadurch deren Resorption vermindern. GLP-1-Agonisten sind

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Peptide, die an den Rezeptor für Glucagon-like-peptide-1 binden und ihn aktivieren. Sie fördern glukoseabhängig die Sekretion von Insulin und hemmen gleichzeitig die von Glukagon. Rekombinante Insuline zeigen einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus wie das körpereigene Insulin.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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^a
<p>Trajenta[®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. <p>als Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	24. August 2011	A
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-	-
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Linagliptin in der Monotherapie, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Sitagliptin ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in der Monotherapie, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
-	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)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist nach **Maßstäben der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin** zu bestimmen, daher wird als Vergleichstherapie für Linagliptin der in der Klasse der DPP-4-Inhibitoren geltende Standard Sitagliptin gewählt. In Leitlinien, haben DPP-4-Inhibitoren einen Stellenwert bei Patienten, die nicht (mehr ausreichend) mit Metformin (und Sulfonylharnstoff) behandelt werden können. Insofern sind Sulfonylharnstoffe keine adäquate Vergleichstherapie bei dem für Linagliptin relevanten Patientenkollektiv.

Kriterium - **Zulassung für das Anwendungsgebiet**: Sitagliptin ist für alle Indikationsgebiete zugelassen, für die Linagliptin zugelassen ist.

Auch wurde **durch den G-BA der patientenrelevante Nutzen von Sitagliptin bereits festgestellt** (Therapiehinweise des G-BA zu Sitagliptin (2008), Vildagliptin (2008) sowie der sich im Anhörungsverfahren befindliche Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Therapiehinweis zu Sitagliptin wurde seitens des G-BA bereits der Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen festgestellt. In diesem Dossier wird ein vergleichbarer Nutzen von Linagliptin mit Sitagliptin gezeigt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass auch ein Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen existiert.

Gemäß den Therapiehinweisen ist die Verordnung von Gliptinen auf die Fälle zu beschränken ist, in denen kostengünstigere Alternativen nicht eingesetzt werden können. Da bei den für Linagliptin vorgesehenen Patienten eine Metformin- bzw. Sulfonylharnstofftherapie nicht bzw. nicht mehr in Frage kommt, kann nur Sitagliptin zweckmäßige aber auch wirtschaftliche Vergleichstherapie sein.

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)

Nutzenbeleg für Linagliptin in der Indikation A durch RCTs:

In einem RCT von Linagliptin vs. Placebo in der *Monotherapie bei Metformin ungeeigneten Patienten* (Studie 1218.50) wurde der HbA1c-Wert unter Linagliptin im Vergleich zu Placebo um -0,60%, 95%-KI [-0,88%; -0,32%], $p < 0,0001$ gesenkt. Die Gesamtrate hypoglykämischer Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin: 1,3%, $n=2/151$, Placebo: 0%, $n=0/76$). Daher zeigt sich hier ein Hinweis auf einen Vorteil für Linagliptin. Auch die Gesamtrate an UEs bzw. SUEs war in beiden Gruppen vergleichbar (Linagliptin: 40,4%, Placebo: 48,7%; Linagliptin: 0,7%, Placebo: 1,3%).

In einem RCT von Linagliptin vs. Placebo in der *Kombination mit Metformin* (Studie 1218.17) wurde der HbA1c-Wert unter Linagliptin signifikant stärker gesenkt (adjustierte Differenz für Linagliptin minus Placebo -0,64%, 95%-KI [-0,78%, -0,50%], $p < 0,0001$). Dabei war das Auftreten von Hypoglykämien unter Linagliptin seltener als unter Placebo (Linagliptin: 0,6%, $n=3/523$, Placebo: 2,8%, $n=5/177$). Daher ergibt sich hier ein Vorteil für Linagliptin. Die Gesamtrate an UEs bzw. SUEs war vergleichbar bzw. leicht höher (Linagliptin: 52,8%, Placebo: 55,4%; Linagliptin: 3,4%, Placebo: 2,3%).

In einem RCT von Linagliptin vs. Placebo in der *Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff* (Studie 1218.18) wurde der HbA1c-Wert in der Linagliptingruppe signifikant stärker reduziert (adjustierte Differenz für Linagliptin minus Placebo -0,62%, 95%-KI [-0,73%; -0,50%], $p < 0,0001$). Es kam in der Linagliptingruppe etwas häufiger zu Hypoglykämien (Linagliptin: 23,7%, $n=188/792$; Placebo: 16,0%, $n=42/263$; OR 1,64, 95%-KI [1,14; 2,38]). Die Gesamtrate an UEs bzw. SUEs war vergleichbar (Linagliptin: 66,3%, Placebo: 59,7%; Linagliptin: 3,2%, Placebo: 3,8%).

Kein Zusatznutzenbeleg von Linagliptin in der Indikation A durch indirekte Vergleiche:

In der *Monotherapie bei Metformin ungeeigneten Patienten* wurden für Sitagliptin keine Studien identifiziert, die eine diesbzgl. Bewertung von Sitagliptin ermöglichen. Daher ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aufgrund fehlender Daten für Sitagliptin kein Vergleich von Linagliptin mit Sitagliptin in der Monotherapie möglich.

In der *Kombination mit Metformin* zeigen indirekte Vergleiche keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Linagliptin und Sitagliptin bzgl. der Endpunkte HbA1c-Wert (standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) Linagliptin minus Sitagliptin für die Hauptanalyse -0,04%, 95%-KI [-0,23%; 0,15%]), Hypoglykämien (gesamt) unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin 0,35, 95%-KI [0,06; 2,03]), SUEs (gesamt) (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin 1,59; 95%-KI [0,29; 8,56]).

Für die *Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff* zeigen indirekte Vergleiche zu Hypoglykämien (gesamt) und zu nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil von Linagliptin gegenüber Sitagliptin (Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin: 0,08, 95%-KI [0,01; 0,59]; Odds Ratio Linagliptin vs. Sitagliptin: 0,08, 95%-KI [0,01; 0,66]). Unter Berücksichtigung der HbA1c-Werte ist jedoch hieraus keine Schlussfolgerung zugunsten von Linagliptin oder Sitagliptin abzuleiten (HbA1c-Werte: Mittelwertsdifferenz Linagliptin minus Sitagliptin: 0,27%, 95%-KI [0,03%; 0,51%]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Linagliptin in der Monotherapie, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	nein
-	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)

Nicht zutreffend.

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 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2,

- wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit 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 Sulfonylharnstoff und Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin).

Diese Definition der Zielpopulation bildet im Falle von Linagliptin die zu erwartende Population nicht in angemessener Weise ab, da sie von den geltenden Leitlinien und den Therapiehinweisen des G-BA zu Gliptinen abweicht.

Maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise (Anzahl Patienten: siehe Tabelle 1-9):

- Anwendung von Linagliptin in der **Monotherapie**: Bei gleichzeitig bestehender Metformin- und Sulfonylharnstoff-KI/ UV - als Therapeutikum der dritten Wahl
- Anwendung in der **Zweifachkombinationstherapie**: Bei nicht ausreichender Metforminwirkung (HbA1c > 6,5%) und gleichzeitiger Sulfonylharnstoff-KI/ UV und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wenn ein Patient für eine Insulintherapie nicht geeignet ist oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.

- Anwendung in der **Dreifachkombinationstherapie**: Wenn eine Zweifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff nicht zur Blutzuckersenkung ausreicht oder wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht indiziert ist und ein Patient für eine Insulintherapie nicht geeignet ist oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.

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 T2D ist eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels zur Vermeidung von Symptomen und Komplikationen der Erkrankung. Gleichzeitig besteht ein Bedarf Häufigkeit, Ausmaß und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen, insbesondere auch Hypoglykämien und Gewichtszunahme, zu minimieren und auch niereninsuffizienten Diabetikern ein für sie nicht kontraindiziertes OAD zur Verfügung stellen zu können.

Die für die Therapie des T2D verfügbaren OAD unterscheiden sich im Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme insofern, als Sulfonylharnstoffe und Glinide, nicht jedoch Linagliptin und andere Gliptine diese Risiken aufweisen.

Die Anwendung von den bislang im Markt verfügbaren Gliptinen wird bei schwerer Nierenfunktionsstörung wegen unzureichender Erfahrung nicht empfohlen, eine Therapie mit Vildagliptin und Sitagliptin auch bei mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) nicht. Saxagliptin ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz mit Dosisanpassung zugelassen. Linagliptin wird nur zu etwa 5% über die Niere und weitgehend unverändert über die Galle und den Darm ausgeschieden. Daher ist auch bei niereninsuffizienten Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Zusammenfassend kann der DPP-4-Inhibitor Linagliptin auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung angewendet werden. Linagliptin hat darüber hinaus kein substanzspezifisches Risiko von Hypoglykämien oder Gewichtszunahme. Auf diese Weise deckt Linagliptin einen bisher nicht ausreichend adressierten 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Linagliptin in der Monotherapie, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Gesamt 1.219.402 Maximale, GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise: Gesamt 460.870 davon <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie: 522.450 (gemäß Therapiehinweise: 133.633) • Zweifachtherapie: 634.583 (gemäß Therapiehinweise: 264.868) • Dreifachtherapie: 62.369 (gemäß Therapiehinweise: 62.369)
-	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])

Für das zu bewertende Arzneimittel existiert keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Linagliptin in der Monotherapie, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Nicht zutreffend	-	-
-	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)

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 ^a	Kurzbezeichnung		
A	Linagliptin in der Monotherapie, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	616,85 €	752.194.183,38 € Hinweis: Gemäß der Therapiehinweise ergibt sich eine maximal zu behandelnde Population von 460.870 GKV-Patienten = 284.289.908,13 € Jahrestherapiekosten GKV
-	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)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
752.194.183,38 €* Gemäß der Therapiehinweise ergeben sich maximale, GKV- relevante Jahrestherapiekosten von 284.289.908,13 €

*Die obere Zahl in Tabelle 1-12 entspricht der hypothetischen Situation, dass alle übrigen OAD Patienten unmittelbar auf Linagliptin umgestellt werden.

Gemäß der Therapiehinweise besteht die maximale GKV-relevante Population für Linagliptin aus 460.870 GKV-Patienten, daraus ergeben sich maximal 284.289.908,13 €Euro Jahrestherapiekosten.

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)

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Linagliptin in der Monotherapie, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Nicht zutreffend	-	-
-	Kein weiteres Anwendungsgebiet	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
Nicht zutreffend

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^a	Kurzbezeichnung				
A	Linagliptin in der Monotherapie, Zweifach- und Dreifachtherapie zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Sitagliptin (Januvia [®] , MSD)	<p>Zielpopulation: Trajenta ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>Als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. <p>Als Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. <p>in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.</p>	617,47 €	752.946.444,45 €
-	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 nicht erforderlich ist. Klinische Erfahrungen bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor. Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Eine Studie die speziell die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 70 Jahre untersucht, wird zurzeit durchgeführt.

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.

Linagliptin zeigt ein aus Patientensicht 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 orale Kontrazeptiva.

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 zeigten, dass Linagliptin/Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.