

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2)

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ertugliflozin (Steglatro) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	17
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	21
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.4	Therapiekosten	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	39
4.	Verfahrensablauf	39

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ertugliflozin ist der 1. Dezember 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 1. Dezember 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ertugliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ertugliflozin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ertugliflozin (Steglatro) gemäß Fachinformation

Steglatro ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- Als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ertugliflozin:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Metformin + Sitagliptin,
- Metformin + Empagliflozin,
- Metformin + Liraglutid

- a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ertugliflozin:

- Metformin + Empagliflozin, oder
- Metformin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin

- b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ertugliflozin:

- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder
- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid

- b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ertugliflozin:

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid

- c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ertugliflozin:

- Humaninsulin + Metformin

- c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ertugliflozin:

- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ertugliflozin:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

d2) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ertugliflozin:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen sind folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen: Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, GLP-1-Rezeptoragonisten (Glutide / Inkretinmimetika), Metformin, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine), Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga).

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013; Beschluss vom 16. Mai 2013),
- Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013; Beschluss vom 15. Dezember 2016; Beschluss vom 1. Februar 2018),
- Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013; Beschluss vom 21. Mai 2015),
- Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014; Beschluss vom 20. August 2015; Beschluss vom 16. Mai 2019),
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015; Beschluss vom 4. Februar 2016),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016),
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016),
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016; Beschluss vom 22. März 2019),
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016),
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018; Beschluss vom 15. Oktober 2020),
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 01. November 2018),
- Empagliflozin/Linagliptin (Beschluss vom 22. November 2019),
- Dapagliflozin (Beschluss vom 19. Dezember 2019),
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 19. Dezember 2019),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2020),
- Semaglutid (Beschluss vom 15. April 2021).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Metformin als Standard in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benannt. Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird.

Gemäß Leitlinienempfehlungen wird bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie im Rahmen einer Therapie-Intensivierung durch ein weiteres Medikament die Gabe von Metformin fortgeführt. Insofern ist bei einem möglichen Verzicht auf ein Therapieregime mit Metformin darzulegen, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin nicht angezeigt war.

Laut der aktuellen Dosierungsempfehlung von Metformin² kommt Metformin für eine breitere Patientenpopulation infrage, einschließlich der Patientinnen und Patienten mit moderaten Niereninsuffizienz (GFR \geq 30 ml/min). Da nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, wird von einer separaten Benennung der Patienten mit Metformin-Kontraindikation abgesehen.

Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie der Empfehlungen der Leitlinie³, aus denen hervorgeht, dass die belastbarsten Daten bei Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt wurden, wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patientinnen und Patienten **mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** unterschieden. Die Operationalisierung zur Definition der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sollte sich an in der medizinischen Wissenschaft allgemein anerkannten und etablierten Kriterien orientieren.

In der **Patientengruppe a1** unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien wird eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der Wirkstoffe Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Sitagliptin, Empagliflozin, Liraglutid, jeweils als Zweifachkombination mit Metformin bestimmt.

Es kommen in der **Patientengruppe a1** die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als gleichermaßen zweckmäßig eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

² Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2017): Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes: Umsetzung der Durchführungsbeschlüsse der EU
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html

³ Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL): Typ-2-Diabetes, Teilpublikation der Langfassung – 2. Auflage, Version 1
<https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf> [veröffentlicht am 25.03.2021]

Für Sitagliptin in der Zweifachkombination mit Metformin liegen positive Studienergebnisse der Studien P803, HARMONY 3 und P024 vor. Für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin ergab sich gegenüber der im Beschluss zu Sitagliptin bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid bzw. Glipizid) für alle Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und wird daher in der **Patientengruppe a1** als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt.

Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich auf Basis der Studie 1245.28 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und wurde daher in der **Patientengruppe a1** als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt.

Des Weiteren ist Liraglutid in der Versorgung insbesondere bei insulinnaiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 etabliert; vor diesem Hintergrund wird Liraglutid in den **Patientengruppen a1 und b1** als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung liegt u.a. Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu Empagliflozin, Liraglutid und Dapagliflozin vor. Diese Evidenz zu diesen Wirkstoffen wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens bzw. für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt:

Für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin liegen positive Studienergebnisse der Studie EMPA-REG-Outcome (ausschließlich bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) vor. Es ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher bei diesen Patientengruppen ebenfalls für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt (**Patientengruppe a2, b2, c2, d2**).

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor, in der sich Vorteile bei der Gesamtmortalität, bei Schlaganfällen sowie dem kombinierten Endpunkt MACE bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zeigten. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren als weitere Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen ist (**Patientengruppe a2, b2, c2, d2**).

Zudem liegen für Dapagliflozin positive Studienergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Auf Basis der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Typ-2-Diabetikerinnen und Diabetiker mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko abgeleitet. In der Studie DECLARE-TIMI 58 waren neben Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko auch solche mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung umfasst. Sowohl bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulärem Risiko als auch bei solchen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung steht die Vermeidung eines kardiovaskulären Ereignisses im Vordergrund. Daher kam der G-BA zum Schluss, dass Dapagliflozin zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zweckmäßig anzusehen ist (**Patientengruppe a2, b2, c2, d2**).

Zu den übrigen Wirkstoffen, zu denen kardiovaskuläre Endpunktstudien vorliegen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden, wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Bei insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (**Patientengruppe b1, b2**), ist eine insulinfreie Mehrfachkombination bestehend aus Metformin und zwei weiteren der zuvor als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe einzusetzen (b1: Empagliflozin, Liraglutid, Sitagliptin; b2: Empagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid). Bei der Hinzunahme eines dritten Wirkstoffs ist zu prüfen, ob dadurch eine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann, oder der Beginn einer Insulintherapie in Erwägung zu ziehen ist.

Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden.

Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie³ in folgenden Situationen empfohlen: bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen Antidiabetika empfohlen, bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z.B. Glukokortikoide) sowie bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. Dabei umfasst der Beginn der Insulintherapie die Gabe von Humaninsulin in Kombination mit Metformin (**Patientengruppe c1**) oder Humaninsulin in Kombination mit Metformin und einem weiteren der als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe (Empagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid)

⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853

(Patientengruppe c2), jeweils im Rahmen einer sogenannten basal unterstützten oralen Therapie (BOT).

Sofern bei insulinpflichtigen Patientinnen und Patienten, die eine BOT erhalten, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird, empfiehlt die Leitlinie eine Eskalation der Insulintherapie, die im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten empfohlen wird **(Patientengruppe d)** und als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe bestimmt wird.

Bei insulinpflichtigen Patientinnen und Patienten mit einem unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 liegen für Dulaglutid mit den Studien AWARD-4 (ohne Niereninsuffizienz) und AWARD-7 (bei moderater oder schwerer Niereninsuffizienz) positive Ergebnisse vor. Es wurde bei der entsprechenden Subpopulation der insulinpflichtigen Patienten, ohne bzw. mit Niereninsuffizienz, jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Daher wird Dulaglutid für die Patientenpopulation der insulin-erfahrenen Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Rahmen einer CT als ggf. zusätzliche Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt **(Patientengruppe d1)**.

Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin oder Dulaglutid **(Patientengruppe d1)** oder ggf. die Gabe von Metformin, Empagliflozin, Liraglutid oder Dapagliflozin **(Patientengruppe d2)** erfolgen.

Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine De-Eskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang hinreichend valide Langzeitsicherheitsdaten, oder ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden; diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es

liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientengruppe a1: siehe Optionen zur Auswahl) und bei der Eskalation der Insulintherapie (Patientengruppe d: CT bzw. ICT) in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Bei den bestimmten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Patientengruppen a2, b1, b2, c1 und c2 handelt es sich jeweils um gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen (Single-Komparator Studie).

Es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Antidiabetika, Dosierungen u.ä.).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ertugliflozin wie folgt bewertet:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine **Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine **Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patientengruppe a1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde die Studie VERTIS SU vorgelegt.

Studie VERTIS SU

Die dreiarmlige, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie untersucht den Vergleich von Ertugliflozin (*zwei Arme*) gegenüber Glimepirid (*ein Arm*), jeweils in Kombination mit Metformin. Es wurden insgesamt 1316 Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 behandelt (*ca. 430 je Arm*), die unter einer stabilen Vortherapie mit mindestens 1500 mg Metformin pro Tag einen HbA1c-Wert im Bereich $\geq 7,0\%$ und $\leq 9,0\%$ aufwiesen. Während der 104-wöchigen Behandlungsphase, entweder mit 5 mg bzw. 15 mg Ertugliflozin oder Glimepirid, setzten die Studienteilnehmer ihre stabile Metformin-Therapie fort.

Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie VERTIS SU erreichten unter ihrer bisherigen Metformin-Therapie keine ausreichende Blutzuckersenkung und wiesen zudem keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf. Als Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien bestimmt, unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Metformin + Sitagliptin,
- Metformin + Empagliflozin,
- Metformin + Liraglutid.

Je nachdem, welche der oben genannten Kriterien bei den untersuchten Studienteilnehmern vorliegen, beispielsweise bei einem höheren Risiko für Hypoglykämien unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels, ist unter den vorgegebenen Therapiealternativen die patientenindividuell am besten geeignete Therapie auszuwählen. Dies erfordert die Durchführung einer Multikomparator-Studie. Bei der Studie VERTIS SU hingegen handelt es sich um eine Single-Komparator-Studie, in der ausnahmslos alle Teilnehmer und ohne Berücksichtigung der oben genannten Kriterien mit Glimepirid behandelt wurden. Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht dargelegt, dass das Single-Komparator-Design mit der Wahl von Glimepirid und Metformin für alle eingeschlossenen Patienten die am besten geeignete Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Anstelle einer Titration nach individuellen Blutzuckerzielwerten in Abhängigkeit vom Alter, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Risiko unerwünschter Wirkung u.a., wie in der Leitlinie empfohlen wird, erfolgte die Gabe von Glimepirid in der Studie nach einem vorab definierten, festen Titrationsschema. So sollte bei Patientinnen und Patienten, die initial 1 mg Glimepirid pro Tag erhielten, die Glimepirid-Dosis bis zu einer Maximaldosis von 6 mg bzw. 8 mg (je nach Zulassung) bei Blutzuckerwerten ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) erhöht werden. Jedoch entspricht das Titrationsschema nicht der Zulassung von Glimepirid in Deutschland. Denn gemäß Fachinformation von Glimepirid wird eine schrittweise Titration nur bis zu einer Dosis von 4 mg pro Tag empfohlen, und die maximal empfohlene Dosierung von 6 mg verbessert nur in

Einzelfällen die Wirkung. Daher wird das gewählte Vorgehen in der Studie als nicht sachgerecht erachtet.

Fazit Studie VERTIS SU

Zusammenfassend ist Studie VERTIS SU nicht geeignet für die frühe Nutzenbewertung. Zum einen entspricht das Studiendesign mit der Wahl eines einzigen Komparators für alle Studienteilnehmer nicht der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der von der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten am besten geeigneten Therapieoption unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien benennt. Zum anderen entspricht das gewählte feste Titrationsschema von Glimperid weder den Empfehlungen der Fachinformation von Glimperid, noch den Empfehlungen der Leitlinie für ein individualisiertes Therapieziel.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde die Studie VERTIS CV vorgelegt.

Siehe nachfolgende Ausführungen zu den patientenübergreifenden Aspekten der Populationen a2), b2), c2) und d2) auf [Seite 15 f.](#)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln – ohne Insulin – keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Daten vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln – ohne Insulin – keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde die Studie VERTIS CV vorgelegt.

Siehe nachfolgende Ausführungen zu den patientenübergreifenden Aspekten der Populationen a2), b2), c2) und d2) auf [Seite 15 f.](#)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe c1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine

ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die erstmalig die Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurden keine Daten vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe c2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die erstmalig die Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde die Studie VERTIS CV vorgelegt.

Siehe nachfolgende Ausführungen zu den patientenübergreifenden Aspekten der Populationen a2), b2), c2) und d2) auf [Seite 15 f.](#)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe d1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Daten vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe d2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde die Studie VERTIS CV vorgelegt.

Siehe nachfolgende Ausführungen zu den patientenübergreifenden Aspekten der Populationen a2), b2), c2) und d2) auf [Seite 15 f.](#)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientenübergreifende Aspekte zu den Patientengruppen a2), b2), c2) und d2)

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie VERTIS CV für die frühe Nutzenbewertung von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen Diabetes mellitus Typ 2 und mit einer kardiovaskulären Erkrankung vor. Die untersuchten Patientinnen und Patienten wiesen einen unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 auf und waren verschiedenen Therapiestufen zuzuordnen; demzufolge erhielten sie unterschiedliche antidiabetische Behandlungen als Vortherapie. Die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm wurde jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten verabreicht. Aufgrund des Designs der Studie VERTIS CV sind in der Gesamtpopulation Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Vergleichstherapien umfasst. Diese lassen sich nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen gemäß den Vorgaben vom G-BA für die entsprechenden Patientengruppen sowie die jeweils festgelegten Vergleichstherapieoptionen einteilen. Daher

kann eine Beurteilung der Studie VERTIS CV nur übergreifend über die Patientengruppen a2), b2), c2) und d2) gemeinsam erfolgen.

Studie VERTIS CV

Bei der Studie VERTIS CV handelt es sich um eine dreiarmlige, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie. VERTIS CV wurde multizentrisch und multinational im Zeitraum vom Ende 2013 bis Ende 2019 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Erwachsene ≥ 40 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA1c-Wert von 7,0 bis 10,5 % sowie mit einer Atherosklerose des koronaren, zerebralen oder peripheren Gefäßsystems. Es konnten sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden 8246 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme 5 mg Ertugliflozin (N = 2752), 15 mg Ertugliflozin (N = 2747) oder Placebo (N = 2747) randomisiert zugeteilt, welche jeweils zusätzlich zu der bestehenden begleitenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, der kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten verabreicht wurden. In den beiden Ertugliflozin-Interventionsarmen waren keine patientenindividuellen Dosisanpassungen vorgesehen.

Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie VERTIS CV für eine vom ihm definierte Fragestellung einer Behandlung mit Ertugliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie, jeweils bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulärem Risiko, vor. In der Studie VERTIS CV erhielten im Vergleichsarm nahezu alle Patientinnen und Patienten bereits zu Beginn eine antidiabetische Therapie, die aus einer Behandlung mit einem, zwei oder drei und mehr Antidiabetika bestand. Knapp die Hälfte der Studienteilnehmer wurde mit Insulin bzw. mit Insulinanaloga behandelt. Aufgrund der unterschiedlichen antidiabetischen Vortherapien bzw. Therapiestufen in der Studienpopulation lassen sich die untersuchten Patientinnen und Patienten nicht in die entsprechenden Patientengruppen und respektiven Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnen.

Der Zusatznutzen ist gemäß der Festlegung des G-BA für alle Patientengruppen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Eine separate Darstellung von Ergebnissen zu allen der unter Punkt „2.1.2 *Zweckmäßige Vergleichstherapie*“ dargestellten Fragestellungen des G-BA für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Populationen a2, b2, c2 und d2) legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht vor.

Davon unabhängig ist die Studie VERTIS CV auch für den vom pharmazeutischen Unternehmer beabsichtigten Vergleich von Ertugliflozin gegenüber einer Standardtherapie bei Typ 2-Diabetikerinnen und Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko nicht geeignet.

Laut Studienprotokoll war die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren nicht erlaubt. Dementsprechend erhielt nur eine Person im Vergleichsarm zu Studienbeginn einen SGLT-2-Inhibitor, während drei Personen zur Abschlussvisite SGLT-2-Inhibitoren verabreicht wurden. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) erhielten, betrug im Vergleichsarm nur 3,1 % zu Studienbeginn und 5,6 % zur Abschlussvisite. Im Gegensatz zu der in der Studie durchgeführten antidiabetischen Standardtherapie empfehlen

die Nationale Versorgungsleitlinie³ und die Europäischen Leitlinien⁵ ausdrücklich eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. mit GLP-1-RA bei diesem Patientenkollektiv. Auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den jeweiligen Subpopulationen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung werden die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin oder Dapagliflozin und den GLP-1-RA Liraglutid als Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre zu erwarten gewesen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit den oben genannten Wirkstoffen behandelt worden wären. Auch vor dem Hintergrund, dass bei der antidiabetischen Therapie im Vergleichsarm die aktuellen Leitlinienempfehlungen außer Acht gelassen wurden, wird die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie VERTIS CV als nicht adäquat erachtet. Aus diesem Grund wird die Studie für die frühe Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Fazit Studie VERTIS CV

Insgesamt ist die vorgelegte Studie VERTIS CV nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Dies wird darin begründet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht umgesetzt wurde. Die Leitlinien empfehlen bei diesem Patientenkollektiv ausdrücklich eine Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA. Dies ist in der Studie nicht erfolgt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Vorliegend handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Wirkstoffs Ertugliflozin (Steglatro) zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2.

Im zu betrachtenden Anwendungsgebiet werden 4 Patientenpopulationen mit je zwei Subpopulationen umfasst.

Patientengruppe a1)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Metformin + Sitagliptin,
- Metformin + Empagliflozin,
- Metformin + Liraglutid.

Vorgelegt wurde die Studie VERTIS SU für den direkten Vergleich von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid, jeweils in Kombination mit Metformin bei Typ-2-Diabetikern, die unter einer

⁵ Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

Metformin-Monotherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht hatten. Die Gabe von Glimepirid erfolgte nach einem festen Titrationsschema, in dem Glimepirid bis zu einer Maximaldosis von 6 mg bzw. 8 mg bei Blutzuckerwerten ≥ 110 mg/dl erhöht werden sollte. Dieses Vorgehen entspricht weder der Zulassung von Glimepirid noch den Leitlinienempfehlungen für ein individualisiertes Therapieziel. Zudem wurde nicht dargelegt, dass das Single-Komparator-Design mit der Wahl von Glimepirid und Metformin für alle eingeschlossenen Patienten die am besten geeignete Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Die Studie ist somit nicht geeignet und ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Für insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Metformin + Empagliflozin, oder
- Metformin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin.

Vorgelegt wurde die kardiovaskuläre Endpunktstudie VERTIS CV, in der Ertugliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie, jeweils bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurde. Aufgrund der unterschiedlichen antidiabetischen Vortherapien bzw. Therapiestufen in der Studienpopulation lassen sich die untersuchten Patientinnen und Patienten nicht in die entsprechenden Patientengruppen und respektiven Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnen. Es wird festgestellt, dass im Vergleichsarm nahezu keine SGLT-2-Inhibitoren eingesetzt wurden und lediglich bei ca. 5 % GLP-1-RA verabreicht wurden. Damit wurden die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe der Subpopulationen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nicht berücksichtigt. Die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung dieses Patientenkollektivs wurden außer Acht gelassen. Die Studie ist somit nicht geeignet und ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder
- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende

Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid.

Vorgelegt wurde die kardiovaskuläre Endpunktstudie VERTIS CV, in der Ertugliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie, jeweils bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurde. Aufgrund der unterschiedlichen antidiabetischen Vortherapien bzw. Therapiestufen in der Studienpopulation lassen sich die untersuchten Patientinnen und Patienten nicht in die entsprechenden Patientengruppen und respektiven Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnen. Es wird festgestellt, dass im Vergleichsarm nahezu keine SGLT-2-Inhibitoren eingesetzt wurden und lediglich bei ca. 5 % GLP-1-RA verabreicht wurden. Damit wurden die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe der Subpopulationen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nicht berücksichtigt. Die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung dieses Patientenkollektivs wurden außer Acht gelassen. Die Studie ist somit nicht geeignet und ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe c1)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe c2)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin+ Empagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.

Vorgelegt wurde die kardiovaskuläre Endpunktstudie VERTIS CV, in der Ertugliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie, jeweils bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurde. Aufgrund der unterschiedlichen antidiabetischen Vortherapien bzw. Therapiestufen in der Studienpopulation lassen sich die untersuchten Patientinnen und Patienten nicht in die entsprechenden Patientengruppen und respektiven Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnen. Es wird festgestellt, dass im Vergleichsarm nahezu keine SGLT-2-Inhibitoren eingesetzt wurden und lediglich bei ca. 5 % GLP-1-RA verabreicht wurden. Damit wurden die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe der Subpopulationen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nicht berücksichtigt. Die

Leitlinienempfehlungen zur Behandlung dieses Patientenkollektivs wurden außer Acht gelassen. Die Studie ist somit nicht geeignet und ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe d1)

Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)).

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe d2)

Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)).

Vorgelegt wurde die kardiovaskuläre Endpunktstudie VERTIS CV, in der Ertugliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie, jeweils bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurde. Aufgrund der unterschiedlichen antidiabetischen Vortherapien bzw. Therapiestufen in der Studienpopulation lassen sich die untersuchten Patientinnen und Patienten nicht in die entsprechenden Patientengruppen und respektiven Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnen. Es wird festgestellt, dass im Vergleichsarm nahezu keine SGLT-2-Inhibitoren eingesetzt wurden und lediglich bei ca. 5 % GLP-1-RA verabreicht wurden. Damit wurden die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe der Subpopulationen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nicht berücksichtigt. Die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung dieses Patientenkollektivs wurden außer Acht gelassen. Die Studie ist somit nicht geeignet und ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers und dem Addendum des IQWiG zugrunde gelegt.

Insgesamt ist die geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 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 Steglatro (Wirkstoff: Ertugliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Ertugliflozin beträgt die Anfangsdosis 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis auf 15 mg einmal täglich erhöht werden.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3.000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1.000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimpepid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg, jedoch stellt sich laut Fachinformation mit Glimpepid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Die empfohlene Dosis für Sitagliptin beträgt 100 mg einmal täglich.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Bei Dapagliflozin beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich.

Für Dulaglutid wird im Rahmen einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich empfohlen, die bis zu einer Höchstdosis von 4,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden kann.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation⁶ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen⁷.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

⁶ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 13.09.2018].
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Behandlungsdauer:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁸ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 1-2 x täglich	365	1	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

- a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem**

⁸ Exemplarisch für die Kombination von Ertugliflozin mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Glibenclamid, Glimepirid, Sitagliptin und Liraglutid dargestellt

blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁹ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹⁰ :				

⁹ Exemplarisch für die Kombination von Ertugliflozin mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin und Liraglutid dargestellt.

¹⁰ Exemplarisch für die Kombination von Ertugliflozin mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Sitagliptin und Liraglutid dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹¹ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

¹¹ Exemplarisch für die Kombination von Ertugliflozin mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln werden als mögliche Kombinationspartner Metformin und Liraglutid dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹² :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus**

¹² Exemplarisch für die Anwendung bei Diabetikern mit erstmaliger Indikation für eine Insulintherapie ist die Kombination von Ertugliflozin mit Humaninsulin (NPH-Insulin) mit und ohne Metformin im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) dargestellt.

mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine **Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹³ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

¹³ Exemplarisch für die Anwendung bei Typ-2-Diabetikern mit erstmaliger Indikation für eine Insulintherapie ist die Kombination von Ertugliflozin mit Humaninsulin (NPH-Insulin) mit und ohne Metformin im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) dargestellt

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹⁴ :				
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u> Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365

d2) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹⁵ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365

¹⁴ Exemplarisch für die Kombination von Ertugliflozin mit Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.]

¹⁵ Exemplarisch für die Kombination von Ertugliflozin mit Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u> Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin	5 mg - 15 mg	5 mg - 15 mg	1 x 5 mg 1 x 15 mg	365 365	365 x 5 mg - 365 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels⁸:					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365 x 1000 mg - 1095 x 1000 mg
Glibenclamid	1,75 mg - 7 mg /3,5 mg	1,75 mg - 10,5 mg	0,5 x 3,5 mg - 3 x 3,5 mg	365 365	182,5 x 3,5 mg - 1095 x 3,5 mg
Glimepirid	1 mg - 6 mg	1 mg - 6 mg	1 x 1 mg - 1 x 6 mg	365 365	365 x 1 mg - 365 x 6 mg
Sitagliptin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365 365	365 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365 x 1000 mg - 1095 x 1000 mg
Glibenclamid	1,75 mg - 7 mg /3,5 mg	1,75 mg - 10,5 mg	0,5 x 3,5 mg - 3 x 3,5 mg	365 365	182,5 x 3,5 mg - 1095 x 3,5 mg
Glimepirid	1 mg - 6 mg	1 mg - 6 mg	1 x 1 mg - 1 x 6 mg	365 365	365 x 1 mg - 365 x 6 mg
Sitagliptin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Empagliflozin	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365 365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365 365	365 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg

¹⁶ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin	5 mg -	5 mg -	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg -
	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁹ :					
Metformin	500 mg -	1000 mg -	1 x 1000 mg -	365	365 x 1000 mg -
	1000 mg	3000 mg	3 x 1000 mg	365	1095 x 1000 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg	365	365 x 1,8 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg -	1000 mg -	1 x 1000 mg -	365	365 x 1000 mg -
	1000 mg	3000 mg	3 x 1000 mg	365	1095 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg	365	365 x 1,8 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg

b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin	5 mg -	5 mg -	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹⁰ :					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365 x 1000 mg - 1095 x 1000 mg
Sitagliptin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365 365	365 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365 x 1000 mg - 1095 x 1000 mg
Sitagliptin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Empagliflozin	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365 365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365 365	365 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg

b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin	5 mg - 15 mg	5 mg - 15 mg	1 x 5 mg 1 x 15 mg	365 365	365 x 5 mg - 365 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹¹ :					
Metformin	500 mg -	1000 mg -	1 x 1000 mg -	365	365 x 1000 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1000 mg	3000 mg	3 x 1000 mg	365	1095 x 1000 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg	365	365 x 1,8 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg -	1000 mg -	1 x 1000 mg -	365	365 x 1000 mg -
	1000 mg	3000 mg	3 x 1000 mg	365	1095 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg	365	365 x 1,8 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin	5 mg -	5 mg -	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg -
	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹² :					
Metformin	500 mg -	1000 mg -	1 x 1000 mg -	365	365 x 1000 mg -
	1000 mg	3000 mg	3 x 1000 mg	365	1095 x 1000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -
	1 I.E. / kg KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg -	1000 mg -	1 x 1000 mg -	365	365 x 1000 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1000 mg	3000 mg	3 x 1000 mg	365	1095 x 1000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,5 - 1 I.E. / kg KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365 365	14052,5 I.E. - 28105 I.E.

c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin	5 mg - 15 mg	5 mg - 15 mg	1 x 5 mg 1 x 15 mg	365 365	365 x 5 mg - 365 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹³ :					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365 x 1000 mg - 1095 x 1000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,5 - 1 I.E. / kg KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365 365	14052,5 I.E. - 28105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365 x 1000 mg - 1095 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365 365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365 365	365 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,5 - 1 I.E. / kg KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365 365	14052,5 I.E. - 28105 I.E.

d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin	5 mg - 15 mg	5 mg - 15 mg	1 x 5 mg 1 x 15 mg	365 365	365 x 5 mg - 365 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels¹⁴:					
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>	0,5 -	38,5 I.E. -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -
Mischinsulin	1 I.E. / kg KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365 x 1000 mg - 1095 x 1000 mg
Dulaglutid	0,75 mg - 4,5 mg	0,75 mg - 4,5 mg	1 x 0,75 mg - 1 x 4,5 mg	52,1 52,1	52,1 x 0,75 mg - 52,1 x 4,5 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>	0,5 -	38,5 I.E. -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -
Mischinsulin	1 I.E. / kg KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28105 I.E.
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 - 0,6 I.E./kg KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 I.E. - 1 x 46,2 I.E.	365 365	5621 I.E. - 16863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E./kg KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 I.E. - 1 x 46,2 I.E.	365 365	5621 I.E. - 16863 I.E.

d2) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin	5 mg - 15 mg	5 mg - 15 mg	1 x 5 mg 1 x 15 mg	365 365	365 x 5 mg - 365 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels¹⁵:					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365 x 1000 mg - 1095 x 1000 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>	0,5 -	38,5 I.E. -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -
Mischinsulin	1 I.E. / kg KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365 x 1000 mg - 1095 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365 365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
Liraglutid ¹⁶	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365 365	365 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>	0,5 -	38,5 I.E. -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -
Mischinsulin	1 I.E. / kg KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28105 I.E.
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 - 0,6 I.E./kg KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 I.E. - 1 x 46,2 I.E.	365 365	5621 I.E. - 16863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E./kg KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 I.E. - 1 x 46,2 I.E.	365 365	5621 I.E. - 16863 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimepirid, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin 5 mg	98 FTA	127,84 €	1,77 €	6,45 €	119,62 €
Ertugliflozin 15 mg	98 FTA	127,84 €	1,77 €	6,45 €	119,62 €
ggf. + Metformin ¹⁷ 1 000 mg	180 FTA	19,08 €	1,77 €	0,62 €	16,69 €
ggf. + Glibenclamid ¹⁷ 3,5 mg	180 TAB	15,23 €	1,77 €	0,31 €	13,15 €
ggf. + Glimepirid 1 mg ¹⁷	180 TAB	17,17 €	1,77 €	0,47 €	14,93 €
ggf. + Glimepirid 6 mg ¹⁷	180 TAB	82,82 €	1,77 €	5,67 €	75,38 €
ggf. + Sitagliptin 100 mg	98 FTA	137,66 €	1,77 €	0,00 €	135,89 €
ggf. + Liraglutid 18 mg	100 - 150 ED	570,94 €	1,77 €	30,99 €	538,18 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁷	3000 I.E.	89,94 €	1,77 €	6,22 €	81,95 €
ggf. + <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin ¹⁷	3000 I.E.	89,94 €	1,77 €	6,22 €	81,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin ¹⁷ 1 000 mg	180 FTA	19,08 €	1,77 €	0,62 €	16,69 €
Glibenclamid ¹⁷ 3,5 mg	180 TAB	15,23 €	1,77 €	0,31 €	13,15 €

¹⁷ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Glimepirid 1 mg ¹⁷	180 TAB	17,17 €	1,77 €	0,47 €	14,93 €
Glimepirid 6 mg ¹⁷	180 TAB	82,82 €	1,77 €	5,67 €	75,38 €
Sitagliptin 100 mg	98 FTA	137,66 €	1,77 €	0,00 €	135,89 €
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,64 €	1,77 €	10,04 €	180,83 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,64 €	1,77 €	10,04 €	180,83 €
Liraglutid 18 mg	100 - 150 ED	570,94 €	1,77 €	30,99 €	538,18 €
Dapagliflozin 10 mg	98 FTA	269,73 €	1,77 €	14,31 €	253,65 €
Dulaglutid 0,75 mg	12 ILO	287,72 €	1,77 €	15,30 €	270,65 €
Dulaglutid 4,5 mg	12 ILO	287,72 €	1,77 €	15,30 €	270,65 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁷	3000 I.E.	89,94 €	1,77 €	6,22 €	81,95 €
Mischinsulin ¹⁷	3000 I.E.	89,94 €	1,77 €	6,22 €	81,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁷	3000 I.E.	89,94 €	1,77 €	6,22 €	81,95 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten; I.E. = Internationale Einheiten; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 1. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹⁸	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

¹⁸ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Tab, Stand: 1. Mai 2022.

Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Einmal-nadeln	19,95 €	4 – 5 x täglich	1 460 – 1 825
Liraglutid	Einmal-nadeln	19,95 €	1 x täglich	365

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ertugliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Dezember 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ertugliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Mit Schreiben vom 12. April 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. April 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022 12. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. April 2022 3. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken