

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ertugliflozin/Sitagliptin (STEGLUJAN[®])

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-
Diabetes mellitus, deren Blutzucker nicht
ausreichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	19
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	57
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	77
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	89
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	104
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	105
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	105
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	108
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Für die Nutzenbewertung herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapien ...	13
Tabelle 3-2: Insulin wird in der GKV bei Patienten mit T2DM, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin entspringen, mit Metformin und Sitagliptin kombiniert.....	17
Tabelle 3-3: Humaninsulin wird in der GKV bei Patienten mit T2DM, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin entspringen, mit Metformin und Sitagliptin kombiniert.....	18
Tabelle 3-4: Administrative 12-Monats-Prävalenz des T2DM auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten (2009 bis 2015) – standardisierte Prävalenzen gemäß ICD-10-GM nach Jahren	40
Tabelle 3-5: Prävalenz des T2DM auf Basis von GKV-Routinedaten für Patienten über 40 Jahren, getrennt nach Geschlechtern	41
Tabelle 3-6: Prävalenz (in %) des T2DM auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten für das Jahr 2015 nach Geschlecht und Alter (in Jahren)	42
Tabelle 3-7: Bundesweite Inzidenzen (in %) des T2DM für die Jahre 2012 bis 2014, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen (in Jahren)	43
Tabelle 3-8: Entwicklung der Anzahl diagnostizierter Fälle von T2DM in der GKV über die nächsten fünf Jahre	44
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-10: Operationalisierung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-11: GKV - Patienten mit der Indikation T2DM.....	51
Tabelle 3-12: Gegenüberstellung der 12 - Monats - Prävalenzen	51
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation vor Berücksichtigung der Nierenfunktion	52
Tabelle 3-14: Anteil der GKV-Patienten mit GFR-Daten	55
Tabelle 3-15: Anteil der GKV-Patienten in der Ober- und Untergrenze der Patientengruppen A1 - A3 (abhängig von der Betrachtung von neu initiierten oder bestehenden Patienten).....	56
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	87
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	89
Tabelle 3-25: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung	106

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Therapieepisoden eines Beispiel-Patienten	47
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation
aEMR	Anonymized Electronic Medical Records
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
API	Allgemeinmediziner/Praktiker/Hausärztlich-tätige Internisten
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
C _{max}	Maximale Konzentration
CANVAS	Canagliflozin cardiovascular Assessment Study
CANVAS-R	A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus
CT	Konventionellen Insulintherapie
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEVOTE	A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events
DGIM	Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKA	Diabetische Ketoazidose
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EMA	Europäische Arzneimittelagentur

Abkürzung	Bedeutung
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMPA-REG	Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End stage renal disease
EU	Europäische Union
(F)AERS	(FDA) Adverse Event Reporting System
FB	Festbetrag
FDA	US Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1-RA	Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist
HR	Hazard Ratio
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin A1c
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ICT	intensivierten konventionellen Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
I.E.	Internationale Einheit
IQVIA	IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG
INJ	zur Injektion
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Exenatid LAR	Exenatide Long acting release
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
MACE	Major Artherosclerotic Cardiovascular Events

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
OAD	Orales Antidiabetikum
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PKV	Private Krankenversicherung
PRAC	Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SBP	Systolischer Blutdruck
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Natrium-Glucose-Co-Transporter 2
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TECOS	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
TIA	Transiente ischämische Attacke
UGT	UDP-Glukuronyltransferase
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
VERTIS CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease,
VERTIS SITA 2	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin
WHO	Weltgesundheitsorganisation
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Ertugliflozin/Sitagliptin (STEGLUJAN[®]) ist eine Fixdosiskombination aus den Wirkstoffen Ertugliflozin, einem hochaffinen (IC₅₀ 0,877 nM), selektiven und reversiblen Inhibitor des Transmembranproteins Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (SGLT2) und Sitagliptin, einem Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-) Hemmer.

Das Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin lautet [1]:

„STEGLUJAN[®] ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- Bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN[®] enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form der entsprechenden Monopräparate behandelt werden“

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) teilte im Änderungsschreiben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vom 24. November 2017 folgende zVT mit:

Für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

Humaninsulin + Metformin

oder

Humaninsulin + Empagliflozin (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin + Liraglutid (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) nicht ausreichend wirksam sind [2].

Dem G-BA Änderungsschreiben zur zVT vom 24. November 2017 ist zu entnehmen, dass die Aussagen zur zVT unter Vorbehalt stehen, da sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, weiterentwickeln kann, so dass eine Neubewertung der zVT erforderlich ist (vgl. 5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA [VerfO]) [3].

MSD stellt in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (siehe Abschnitt 3.1.2), folgende zVT fest (Änderung unterstrichen):

Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin*oder***Humaninsulin + Empagliflozin** (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)*oder***Humaninsulin + Liraglutid** (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)*oder*

Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind.

Der G-BA merkt in seinem Änderungsschreiben vom 24. November 2017 weiter an, dass davon ausgegangen wird, dass es sich bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Kombinationstherapie von Ertugliflozin/Sitagliptin mit der jeweiligen Vortherapie handelt.

Der G-BA setzt ferner voraus, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen bzw. Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist Sulfonylharnstoff einzusetzen [3]. Demzufolge kann bei einer Vortherapie mit Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin nicht zu einer metforminhaltigen Therapie eskaliert werden. Daraus wiederum ergeben sich für die Nutzenbewertung Patientengruppen, welche anhand ihrer antidiabetischen Vortherapie zu charakterisieren sind:

A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

A2 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

A3 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Der G-BA nimmt zudem Bezug auf die Versorgungssituation mit einer Ertugliflozin-Vortherapie. Diese Therapiesituation sei nicht relevant, da Ertugliflozin als Monopräparat nicht zugelassen ist [3]. Inzwischen sind Ertugliflozin als Monopräparat sowie Ertugliflozin/Metformin als Fixdosiskombinationspräparat in der Europäischen Union zwar zugelassen, aber in Deutschland nicht in Verkehr gebracht [4, 5]. Aus diesem Grund bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung zwar auf das gesamte Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin; die Quantifizierung der Zielpopulation sowie die Versorgungsanteile beziehen sich allerdings ausschließlich auf Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und dem in STEGLUJAN[®] enthaltenen Einzelwirkstoff Sitagliptin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Selbst wenn Ertugliflozin bzw. Ertugliflozin/Metformin in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verfügbar würden, bestünde die oben genannte Situation fort, denn es würde Jahre dauern, bis nach einer Eskalation zu Ertugliflozin bzw. Ertugliflozin/Metformin (2. Linie) eine weitere Eskalation zu

der in diesem Dossier zu bewertenden Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin (3. Linie) indiziert wäre.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 24. Februar 2017 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT statt (Beratungsanforderung 2016-B-2012) [2]. Mit einem Änderungsschreiben des G-BA vom 24. November 2017 erfolgte eine Erweiterung der zVT aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse [3].

Die vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegten zVT lauten wie folgt:

Humaninsulin + Metformin

oder

Humaninsulin + Empagliflozin (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin + Liraglutid (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind [3].

Zum Nachweis des Zusatznutzens bezieht sich MSD auf **Humaninsulin + Metformin** für die Patientengruppen A1 und A3 sowie auf **Humaninsulin** für die Patientengruppe A2.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

MSD zieht für die Nutzenbewertung eine weitere zVT heran, da Humaninsulin bei gesetzlich krankenversicherten Patienten, welche aus dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin heraus auf eine Therapie mit Insulin bzw. Humaninsulin übergehen, mehrheitlich mit Metformin und Sitagliptin kombiniert wird, und nur in Ausnahmefällen mit Metformin alleine. Diese Evidenz lag zum Zeitpunkt der Beratung weder dem G-BA noch MSD vor.

Der Tabelle 3-1 können die vom G-BA festgelegten sowie die von MSD festgestellten zVT entnommen werden.

Tabelle 3-1: Für die Nutzenbewertung herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapien

	Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte zVT	Von MSD aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte zVT
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Humaninsulin + Metformin	Humaninsulin + Metformin + <u>Sitagliptin</u>
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Humaninsulin	Humaninsulin
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	Humaninsulin + Metformin	Humaninsulin + Metformin + <u>Sitagliptin</u>
Quelle: Änderungsschreiben des G-BA zur zVT vom 24.11.2017 [3] a: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. b: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Abkürzungen: A: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSD: MSD Sharp & Dohme GmbH; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die von MSD aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte zVT wird wie folgt begründet.

Datenquelle

Es wurde auf die Daten des Disease-Analyzers (bereitgestellt durch IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG [IQVIA]) zurückgegriffen, eine etwa 1 %-ige Stichprobe der Primärversorgung in Deutschland. Die Daten werden monatlich in anonymisierter Form von Computersystemen in allgemeinärztlichen Praxen an IQVIA übertragen. Die Qualität der gemeldeten Daten wird von IQVIA anhand definierter Kriterien überwacht. Die zur Auswahl der Arztpraxen verwendeten Methoden stellen seit Jahren die Übertragbarkeit der Daten auf die Primärversorgung in Deutschland sicher [6]. Weitere Informationen zur externen und internen Validität des Disease-Analyzers finden sich in Abschnitt 3.2.4.

Untersuchungszeitraum und Fragestellung

In die vorliegende Untersuchung wurden 383 Praxen mit kontinuierlicher (monatlicher) Datenlieferung im Zeitraum 01. Juli 2015 bis 30. Juni 2017 eingeschlossen. Dieser 2-Jahreszeitraum wurde wie folgt aufgeteilt: Über das gesamte erste Halbjahr (01. Juli 2015 bis 31. Dezember 2015) wurden die Patienten in Bezug auf die Vortherapie beurteilt, im Laufe des zweiten Halbjahres (bis 30. Juni 2016) in Bezug auf einen Übergang zu einer insulinbasierten Therapie und im restlichen Zeitverlauf (bis 30. Juni 2017) in Bezug auf die Zielgröße.

Die primäre Fragestellung war, wie häufig Insulin bei Patienten, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin entspringen, mit Metformin bzw. mit Sitagliptin und Metformin kombiniert wird. Die sekundäre Fragestellung war, wie häufig Insulin bei Patienten, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin entspringen, mit Metformin, Sitagliptin, Empagliflozin oder Liraglutid bzw. mit keinem dieser Wirkstoffe kombiniert wird.

Ein- und Ausschlusskriterien

Um im Rahmen der Auswertung berücksichtigt zu werden, mussten gesetzlich krankenversicherte Patienten zwei Einschlusskriterien erfüllen:

- (1) Die Patienten mussten am 31. Dezember 2015 eine der drei folgenden Vortherapien in freier oder fester Kombination aufweisen:
 - Metformin + Sitagliptin
 - Sulfonylharnstoff + Sitagliptin
 - Metformin + Sulfonylharnstoff + Sitagliptin

Ein Patient hatte am 31. Dezember 2015 eine dieser drei Vortherapien, wenn der 31. Dezember 2015 innerhalb von 125 % der Verordnungsreichweite aller Kombinationspartner der jeweiligen Vortherapie lag. Dies entspricht einer Compliance von mindestens 80 % (100/125) bezogen auf jedes einzelne Arzneimittel der jeweiligen Vortherapie. Dabei wurde gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von einer Tablette täglich (Sitagliptin, Sulfonylharnstoff) bzw. von zwei Tabletten täglich (Metformin, Metformin/Sitagliptin) ausgegangen.

- (2) Die Patienten mussten bis zum 30. Juni 2016 direkt auf eine Insulintherapie übergegangen sein. In diesem Zusammenhang bedeutet direkt, dass zwischen der jeweiligen Vortherapie und der ersten Insulinverordnung keine *Zwischentherapie* mit anderen Antidiabetika erfolgte.

Ausgeschlossen wurden Patienten, welche im Zeitraum 01. Juli 2015 bis 31. Dezember 2015 neben ihrer jeweiligen Vortherapie noch mit anderen als den benannten Antidiabetika behandelt wurden.

Individuelle HbA1c-Zielwerte sind in der Datenbank nicht verzeichnet; die Notwendigkeit einer Umstellung auf Insulin wurde als unzureichende Blutzuckerkontrolle unter der bestehenden Vortherapie gewertet. Es wird von einer Berücksichtigung renaler Kontraindikationen durch die behandelnden Ärzte ausgegangen; diese entsprachen für Metformin zum Zeitpunkt der Untersuchung weitestgehend jenen für Ertugliflozin/Sitagliptin bei Inverkehrbringen. Eine zusätzliche Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) erfolgte daher nicht.

Zielgröße

Die Zielgröße war der Anteil der Insulinverordnungen (n/N, %, 95 % Konfidenzintervall [KI]), welcher in Kombination mit einer Verordnung von Metformin, Sitagliptin, Empagliflozin bzw. Liraglutid geschah. *In Kombination mit* bedeutete, dass die Insulinverordnung am Tag einer Verordnung von Metformin, Sitagliptin, Empagliflozin bzw. Liraglutid oder innerhalb von 125 % der Reichweite einer Verordnung von Metformin, Sitagliptin, Empagliflozin bzw. Liraglutid erfolgte. Die zusätzliche Operationalisierung über die Reichweite berücksichtigte, dass Insulin, Metformin, Sitagliptin, Empagliflozin bzw. Liraglutid auch an unterschiedlichen Tagen verordnet werden können. Dabei wurde von einer Anwendung gemäß Fachinformation von einmal (Sitagliptin, Empagliflozin, Liraglutid) bzw. zweimal täglich (Metformin, Metformin/Sitagliptin) ausgegangen.

Analysen

Für jeden Patienten begann der Analysezeitraum mit der Initiierung einer Insulintherapie und endete spätestens am 30. Juni 2017 bzw. dann, wenn andere Antidiabetika als Insulin, die der jeweiligen Vortherapie, Empagliflozin oder Liraglutid zur Anwendung kamen. Die Analysen schlossen Insulin-Analoga mit ein, betrachteten aber auch Humaninsulin alleine.

Die potentielle statistische Abhängigkeit der Verordnungen bei einem Patienten (*Cluster*) wurde bei der Berechnung der Konfidenzintervalle berücksichtigt (PROC proportion, option vce (cluster), Stata/IC 11.1). Konfidenzintervalle wurden nur berechnet, wenn mindestens 30 Cluster vorlagen. Die potentielle zusätzliche statistische Abhängigkeit von Verordnungen innerhalb einer Praxis wurde nicht berücksichtigt, da nur in wenigen Praxen mehr als ein Patient die Ein- und Ausschusskriterien erfüllte. Alle Analysen erfolgten mit Stata/IC 11.1.

Ergebnisse

Im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin erhielten im Zeitraum 01. Januar 2016 bis 30. Juni 2016 insgesamt n = 232 Patienten in n = 156 Praxen erstmals Human- und/oder Analoginsulin (im Folgenden *Insulin*). Darunter waren insgesamt n = 177 Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin, insgesamt n = 15 Patienten mit einer Vortherapie Sulfonylharnstoff + Sitagliptin und insgesamt n = 40 Patienten mit einer Vortherapie Metformin + Sulfonylharnstoff + Sitagliptin (Tabelle 3-2). Eine reine Humaninsulintherapie wurde bei insgesamt n = 39 Patienten in n = 25 Praxen beobachtet (Tabelle 3-3).

Patientengruppe A1: In der größten Patientengruppe mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin wurden insgesamt 70,5 % (95 %-KI: [63,1 %; 77,8 %]) der Insulinverordnungen mit Metformin und Sitagliptin kombiniert Tabelle 3-2. Mit Metformin alleine wurden nur 3,6 % (95 %-KI: [1,0 %; 6,2 %]) der Insulinverordnungen kombiniert (Tabelle 3-2).

Patientengruppe A2: In der Patientengruppe mit einer Vortherapie aus Sulfonylharnstoff + Sitagliptin gilt Metformin als kontraindiziert bzw. unverträglich, was die Untersuchung bestätigt. Die meisten Insulinverordnungen wurden mit Sitagliptin alleine kombiniert (64,2 %, 95 %-KI nicht berechnet).

Patientengruppe A3: In der Patientengruppe mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sulfonylharnstoff + Sitagliptin war der Anteil einer alleinigen Insulintherapie erwartungsgemäß etwas höher als auf den Therapiestufen der Patientengruppen A1 bzw. A2 Tabelle 3-2.

Über alle drei Patientengruppen (A1-A3) hinweg wurden 59,1 % (95 %-KI: [52,4 %; 65,9 %]) der Insulinverordnungen mit Metformin und Sitagliptin kombiniert. Mit Metformin alleine wurden nur 6,0 % (95 %-KI: [2,5 %; 9,4 %]) der Insulinverordnungen kombiniert Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: Insulin wird in der GKV bei Patienten mit T2DM, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin entspringen, mit Metformin und Sitagliptin kombiniert

	Patienten, welche eine Therapie mit Human- und/oder Analoginsulin im 1. Halbjahr 2016 begannen		Anteil ihrer Insulinverordnungen		
	n	%	in Kombination mit	n/N	% [95 % KI]
Wenn Metformin + Sitagliptin nicht ausreichen (A1)	177	76,3	<u>Sitagliptin und Metformin</u>	487/691	<u>70,5 % [63,1 %; 77,8 %]</u>
			<u>Nur Metformin</u>	25/691	<u>3,6 % [1,0 %; 6,2 %]</u>
			Nur Sitagliptin	61/691	8,8 % [4,2 %; 13,5 %]
			Weder noch	118/691	17,1 % [10,7 %; 23,4 %]
Wenn Sulfonylharnstoff* + Sitagliptin nicht ausreichen (A2)	15	6,5	Sitagliptin und Metformin	2/81	2,5 % [nicht berechnet]
			Nur Metformin	3/81	3,7 % [nicht berechnet]
			Nur Sitagliptin	52/81	64,2 % [nicht berechnet]
			Weder noch	24/81	29,6 % [nicht berechnet]
Wenn Metformin + Sulfonylharnstoff + Sitagliptin nicht ausreichen (A3)	40	17,2	Sitagliptin und Metformin	106/234	45,3 % [32,1 %; 58,5 %]
			Nur Metformin	32/234	13,7 % [1,6 %; 25,7 %]
			Nur Sitagliptin	14/234	6,0 % [0,0 %; 13,8 %]
			Weder noch	82/234	35,0 % [20,8 %; 49,3 %]
Gesamt	232	100,0	<u>Sitagliptin und Metformin</u>	595/1006	<u>59,1 % [52,4 %; 65,9 %]</u>
			<u>Nur Metformin</u>	60/1006	<u>6,0 % [2,5 %; 9,4 %]</u>
			Nur Sitagliptin	127/1006	12,6 % [7,7 %; 17,6 %]
			Weder noch	224/1006	22,3 % [16,5 %; 28,1 %]

* Metformin kontraindiziert oder unverträglich
Daten von IQVIA, Analysen von MSD

Der Übergang auf eine reine Humaninsulintherapie war vergleichsweise selten, lieferte aber bezüglich der Kombination von Insulin mit Metformin und Sitagliptin vergleichbare Ergebnisse (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Humaninsulin wird in der GKV bei Patienten mit T2DM, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin entspringen, mit Metformin und Sitagliptin kombiniert

	Patienten, welche eine Humaninsulintherapie im 1. Halbjahr 2016 begannen		Anteil ihrer Insulinverordnungen		
	n	%	in Kombination mit	n/N	% [95 % KI]
Wenn Metformin + Sitagliptin nicht ausreichen (A1)	27	69,2	<u>Sitagliptin und Metformin</u>	68/84	<u>80,9 %</u> [nicht berechnet]
			<u>Nur Metformin</u>	5/84	<u>6,0 %</u> [nicht berechnet]
			Nur Sitagliptin	8/84	9,5 % [nicht berechnet]
			Weder noch	3/84	3,6 % [nicht berechnet]
Wenn Sulfonylharnstoff*+ Sitagliptin nicht ausreichen (A2)	3	7,7	Sitagliptin und Metformin	0/15	0,0 % [nicht berechnet]
			Nur Metformin	0/15	0,0 % [nicht berechnet]
			Nur Sitagliptin	7/15	46,7 % [nicht berechnet]
			Weder noch	8/15	53,3 % [nicht berechnet]
Wenn Metformin + Sulfonylharnstoff + Sitagliptin nicht ausreichen (A3)	9	23,1	Sitagliptin und Metformin	14/44	31,8 % [nicht berechnet]
			Nur Metformin	5/44	11,4 % [nicht berechnet]
			Nur Sitagliptin	9/44	20,5 % [nicht berechnet]
			Weder noch	16/44	36,3 % [nicht berechnet]
Gesamt	39	100,0	<u>Sitagliptin und Metformin</u>	82/143	<u>57,3 %</u> [38,4 % ; 76,3 %]
			<u>Nur Metformin</u>	10/143	<u>7,0 %</u> [0,0 % ; 16,7 %]
			Nur Sitagliptin	24/143	16,8 % [1,0 % ; 32,6 %]
			Weder noch	27/143	18,9 % [2,4 % ; 35,4 %]

* Metformin kontraindiziert oder unverträglich
Daten von IQVIA, Analysen von MSD

Nur insgesamt 9/1006 (< 1 %) bzw. 8/1006 (< 1 %) aller Insulinverordnungen wurden mit Empagliflozin bzw. Liraglutid kombiniert und werden daher nicht weiter aufgeschlüsselt.

Folgerung

Die hiermit vorgelegten neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse, welche zum Zeitpunkt der Beratung weder dem G-BA noch MSD vorlagen, belegen, dass Insulin bzw. Humaninsulin in der für diese Nutzenbewertung relevanten Therapiesituation überwiegend mit Metformin und Sitagliptin kombiniert wird.

Die zVT muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen: Für jeden einzelnen Kombinationspartner von Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin liegen Endpunktstudien vor. Für die Kombination von Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin als solche liegen zwei

Studien vor, welche belegen, dass die Hinzunahme von Sitagliptin das Risiko für Hypoglykämien signifikant senkt [7, 8].

Die gelebte ärztliche Praxis in der GKV bestätigt eindrücklich, dass sich bei Patienten, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin entspringen, Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin (und nicht Humaninsulin + Metformin) in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Die von MSD aufgrund dieser neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse festgestellte zVT ist demnach (Änderung unterstrichen):

Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin

oder

Humaninsulin + Empagliflozin (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin + Liraglutid (für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

oder

Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind.

Die vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte zVT Humaninsulin + Metformin stellt in der für diese Nutzenbewertung relevanten Therapiesituation eine Ausnahme dar. MSD bittet daher um Änderung der mitgeteilten zVT Humaninsulin + Metformin auf Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin.

Aus Gründen der formalen und inhaltlichen Vollständigkeit zieht MSD für die Nutzenbewertung sowohl die vom G-BA festgelegte als auch die in diesem Dossier von MSD aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte zVT heran (Tabelle 3-1).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlagen zur Benennung der zVT sind die finale Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch, das Änderungsschreiben des G-BA und die Fachinformation zu STEGLUJAN®. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur zVT ergeben sich aus Analysen von Daten aus dem Disease-Analyzer (IQVIA) durch MSD.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation STEGLUJAN (Ertugliflozin/Sitagliptin). Stand: März. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-8-202 Ertugliflozin/Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2016-B-202, Ertugliflozin/Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. 2017.
4. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 23.3.2018 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Segluromet - Ertugliflozin/Metforminhydrochlorid" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2018. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140174/dec_140174_de.pdf. [Zugriff am: 06.04.2018]
5. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 21.3.2018 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Steglatro - Ertugliflozin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2018. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180321140154/dec_140154_de.pdf. [Zugriff am: 06.04.2018]
6. Becher H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47(10):617-26. Epub 2009/10/15.
7. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park KS, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):795-802. Epub 2012/03/27.
8. Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, Umpierrez G, Wu F, Xu L, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. *Diabetes Ther.* 2015;6(2):127-42. Epub 2015/03/31.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition des Typ-2-Diabetes mellitus

Eine allgemeingültige Definition des T2DM findet sich in der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) *Therapie des Typ-2-Diabetes*: „Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems. Als T2DM wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist“ [1].

Ätiologie und Pathophysiologie

Der T2DM ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch einen sehr heterogenen, multifaktoriell bedingten, chronischen Verlauf mit progredienter Entwicklung charakterisiert sowie durch vererbte bzw. erworbene Insulinresistenz und qualitative bzw. quantitative Insulinsekretionsstörungen gekennzeichnet ist. Dauerhaft führt die Erkrankung zur Hyperglykämie (Leitsymptom) [2]. Es existieren zahlreiche bekannte manifestationsfördernde Faktoren des T2DM, die den Kategorien beeinflussbar und nicht beeinflussbar zugeordnet werden können. Als beeinflussbar gelten Faktoren wie Übergewicht, unausgewogene Ernährung, mangelnde Bewegung, Rauchen, Hypertonie, und übermäßiger Alkoholgenuß [2, 3]. Wichtige nicht beeinflussbare Aspekte sind dabei ein höheres Lebensalter, die genetische Disposition oder das Vorliegen einer Störung der Glukosehomöostase, die noch nicht die Kriterien eines T2DM erfüllt (u. a. gestörte Glukosetoleranz und abnorme Nüchternglukose).

Ein wesentlicher Faktor für die Entstehung einer Insulinresistenz ist die Zirkulation von vermehrt vorhandenen Fettsäuren, wie dies bei übergewichtigen Menschen der Fall ist. Diese freien Fettsäuren reduzieren die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur, indem sie die Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme in die Zellen hemmen [4]. Bei erhaltener, jedoch gestörter (d. h. inadäquater) Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas ist der Glukosespiegel erhöht. Im Zuge einer gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion und bei bestehender Insulinresistenz der Gewebe ist die Betazelle, aufgrund der genannten

inadäquaten Insulinsekretion, nicht in der Lage die Blutglukose zu normalisieren. Insulinsekretion und -konzentration können dabei subnormal oder hoch sein, wobei insbesondere in fortgeschrittenen Stadien des T2DM die Insulinproduktion nachlässt, was die Hyperglykämie verstärkt [3]. Ein absoluter Insulinmangel liegt jedoch nicht vor, weshalb eine Insulintherapie in frühen Phasen der Erkrankung meist nicht erforderlich ist [5]. Eine chronische Hyperglykämie führt im Laufe von Jahren zu mikro- und makrovaskulären Schäden, die zu den wichtigsten langfristigen Komplikationen des T2DM zählen. Dabei spielen verschiedene pathophysiologische Mechanismen eine Rolle, zu denen unter anderem die Ablagerung glykosylierter Proteine in den Gefäßen, endotheliale Dysfunktion, arterielle Mikrothrombosen, vaskuläre Entzündungsvorgänge und Störungen der vaskulären Autoregulation zählen.

Diagnose der Erkrankung

Die Sicherung der Diagnose T2DM erfolgt durch standardisierte und qualitätsgesicherte Laboruntersuchungen sowohl für die Plasmaglukose als auch für das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c), das eine gute Abbildung der mittleren Plasmaglukose der letzten 8 bis 12 Wochen liefert. Diagnostika zur Selbstmessung sind dafür meist ungeeignet.

Als auffällige Gelegenheitsplasmaglukose gilt ein Wert von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Normale Nüchternglukosewerte ($\leq 7,0$ mmol/l bzw. ≤ 126 mg/dl) schließen einen manifesten Diabetes nicht aus. In solchen Fällen ist ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) erforderlich. Gegenüber der Diagnostik des Diabetes mithilfe von Plasmaglukosewerten zu definierten Zeitpunkten, hat die Analyse des HbA1c zahlreiche wesentliche Vorteile, darunter eine geringere intraindividuelle biologische Variabilität, geringe tageszeitliche Schwankungen und ein geringer Einfluss durch akuten Stress (z. B. Infektionen) bzw. durch Antidiabetika oder Arzneimittel, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen (z. B. Glukokortikoide). Neben der Beurteilung des Glukosestoffwechsels dient der HbA1c-Wert auch als Prognoseparameter für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. Nicht zuletzt ist der Test billiger in der Analytik und bequemer für Patient und Arzt im Vergleich zum oGTT [2, 6].

Diese und weitere Gründe haben dazu beigetragen, dass medizinische Fachgesellschaften, u. a. die American Diabetes Association (ADA) oder die Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) sowie Institutionen wie die International Diabetes Federation (IDF) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO), sich beginnend mit dem Jahr 2010 entschlossen haben, den HbA1c-Wert als Diagnoseparameter einzuführen. Auf der Grundlage epidemiologischer Daten zur Retinopathie wurde ein Grenzwert eines akzeptablen HbA1c von $\geq 6,5$ % beschlossen. Dieser Schwellenwert ist jedoch umstritten, denn in einem Bereich des HbA1c von $< 6,5$ % müssen nach den international akzeptierten Plasmaglukose-Diagnosekriterien ca. 50 % als manifeste Diabetiker eingestuft werden [2, 6].

Aktuelle Empfehlungen der NVL-Diabetes mellitus sprechen von einem patientenindividuellen HbA1c-Zielwert, der sich im HbA1c-Korridor von 6,5 % bis $< 7,5$ % bewegen soll [1]. Ein HbA1c-Zielwert $< 6,5$ % soll nur dann angestrebt werden, wenn:

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,

- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- bei Vorliegen der Indikation für eine Mehrfachkombination von oralen Antidiabetika (d. h. in der Regel mehr als zwei) nur solche ohne intrinsisches Hypoglykämiepotenzial verwendet werden,
- eine kürzere Diabetesdauer und keine klinisch relevanten Komorbiditäten vorliegen

[2].

Krankheitsverlauf

Im frühen Stadium der Erkrankung verläuft der T2DM zumeist unspezifisch, weshalb die Erkrankung oftmals über einen längeren Zeitraum unentdeckt bleibt. Klinisch äußert sich die diabetesspezifische Mikroangiopathie insbesondere in Form der diabetischen Retinopathie, die in entwickelten Ländern häufigste Ursache der Erblindung im Erwachsenenalter ist, der diabetischen Nephropathie, einer der Hauptursachen der Dialysepflicht, und der diabetischen Neuropathie, die auf einer neuralen Ischämie beruht und sensorische sowie motorische Störungen umfassen kann. Zu den klinischen Manifestationen der diabetesassoziierten Makroangiopathie zählen Angina pectoris und Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacken (TIA) und Schlaganfall sowie periphere arterielle Durchblutungsstörungen, die gegebenenfalls zum (teilweisen) Verlust von Gliedmaßen führen können [3].

Oft treten neben dem T2DM Begleiterkrankungen wie eine arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, was zusammen als *metabolisches Syndrom* bezeichnet wird. Dabei ist erwähnenswert, dass im Rahmen der Ausbildung eines metabolischen Syndroms, die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie oder einer Diabetesentwicklung im Durchschnitt 6 bis 8 Jahre vorangehen [7].

Diabetes gehört weltweit zu den zehn häufigsten Todesursachen. Die Lebenserwartung von Diabetikern ist um etwa 5 bis 6 Jahre verkürzt. Zumeist sterben die Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen [8]. In den letzten Jahren wurde zwar in einigen Ländern ein Rückgang der Diabetes bedingten Mortalität beobachtet, aber das Mortalitätsrisiko ist immer noch deutlich höher als bei nicht an Diabetes erkrankten Personen. Die IDF hat für das Jahr 2013 errechnet, dass in Europa 10,4 % aller Todesfälle durch einen Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) bedingt waren [9, 10].

Charakterisierung der Zielpopulation für Ertugliflozin/Sitagliptin zur Behandlung des T2DM

Entsprechend der Fachinformation zu Ertugliflozin/Sitagliptin ist die Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt, wenn der Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in der Fixdosiskombination enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Dem Änderungsschreiben des G-BA vom 24. November 2017 konnte folgende Definition der Zielpopulation entnommen werden, die wohl für die Ableitung der zVT entscheidend war:

Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind [11].

Entsprechend dieser Formulierung ergeben sich folgende, anhand der Vortherapie charakterisierte, Patientengruppen:

A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

A2 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

A3 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Im weiteren Verlauf von Modul 3A erfolgt an den maßgeblichen Stellen eine getrennte Betrachtung der drei Patientengruppen A1-A3. Wo es zutrifft, werden, zur Vermeidung von Wiederholungen, Aussagen über alle drei Patientengruppen zusammengefasst getroffen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapieziele für Patienten mit T2DM in Deutschland

Nicht selten erleben die Betroffenen eine Diagnose des T2DM als schwere Lebenseinschränkung. Eine Strategie der Zustimmung ist daher eine unabdingbare Grundlage einer jeden erfolgreichen Behandlung. Grundlage der therapeutischen Einstellung sind die Nationalen VersorgungsLeitlinien „Therapie des Typ-2-Diabetes, NVL [1] sowie die Praxisempfehlungen der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) [2]. Die DDG/DGIM favorisieren, auch in Übereinstimmung mit dem Positionspapier der amerikanischen und europäischen Diabetes-Gesellschaft (ADA/European Association for the Study of Diabetes [EASD]), den Ansatz einer patientenzentrierten Therapie. In den Empfehlungen werden Zielkorridore angegeben, die nach dem heutigen medizinischen

Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollten. Die Therapieziele eines T2DM-Patienten hängen von der Patientenpräferenz, der (Ko-)Morbidity, dem Alter und der Lebenserwartung, der Lebensqualität, den psychosozialen Umständen und Möglichkeiten sowie Fähigkeiten (z. B. Health Literacy = Gesundheitskompetenz) [2] sowie kulturellen Faktoren (z. B. Migrationshintergrund, Arbeitsmarktsituation) ab.

Der NVL-Diabetes mellitus sind folgende Therapieziele zu entnehmen [1]:

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie)
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung)
- Reduktion von Morbidity und Mortality

Das mit dem Patienten individuell abgestimmte Therapieziel soll folgende Aspekte umfassen: Anpassung des Lebensstils, eine möglichst normnahe Einstellung des Glukosestoffwechsels, die Senkung eines vorab erhöhten Blutdrucks, die Korrektur des Lipidstatus sowie eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Diabetikern [1, 2].

Bei Patienten mit T2DM soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf nahe oder gar unter 6,5 % sollte nur dann erfolgen, wenn dies durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder aber unter dem Einsatz von Arzneimittel, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist. Entsprechend des individuell vereinbarten HbA1c-Therapieziels ist eine Abweichung vom empfohlenen Zielkorridor möglich. Es kann zudem in verschiedenen Lebenssituationen von Patient und Arzt neu vereinbart werden, also sich verändern [1].

Behandlungssituation des T2DM in Deutschland

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Die Behandlung eines Typ-2-Diabetikers beginnt nach Diagnosestellung in der Regel mit einer sogenannten Basistherapie, die alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen umfasst. Dazu zählen Schulung des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Nichtrauchen und Stressbewältigungsstrategien. Ein wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (das Rauchen einzustellen, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums).

Versuche, eine bessere glykämische Kontrolle dadurch zu erzielen, sind jedoch meist erfolglos [12]. Ist das individuelle Therapieziel nach drei bis max. sechs Monaten nicht erreicht, ist eine frühe Pharmakotherapie angezeigt [1].

Pharmakologische Therapie

Wann immer möglich, sollte wegen des patientenrelevanten Nutzens mit einer Metformin-Monotherapie in langsam aufsteigender Dosierung begonnen werden (Primärtherapie) [1, 2].

Besteht eine Kontraindikation oder schlechte Verträglichkeit von Metformin, die sich durch das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abdominalschmerzen vornehmlich äußert, stehen andere Optionen zur Monotherapie zur Verfügung. Eine Kontraindikation für Metformin besteht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Bei Kontraindikationen oder schlechter Verträglichkeit von Metformin ziehen die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) den Einsatz von Sulfonylharnstoff oder Insulin vor, DPP-4-Hemmern werden als Möglichkeit erwähnt. Die DDG zusammen mit der DGIM erwägen auch das Einsetzen weiterer Wirkstoffe wie zum Beispiel u. a. SGLT2-Inhibitoren oder Pioglitazone. Wichtig ist dabei eine Abwägung aller Vor- und Nachteile des jeweiligen Arzneimittels, die in Abhängigkeit von der Multimorbidität und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen mit jedem Menschen mit T2DM einzeln besprochen werden soll.

Häufig ist für das nachhaltige Erreichen der individuellen HbA1c-Zielwerte rasch die Hinzunahme weiterer oraler Antidiabetika (OAD) erforderlich. Sowohl die Empfehlungen der europäischen (EASD) und der amerikanischen (ADA) Fachgesellschaften sowie die Leitlinie der DDG empfehlen eine stufenweise Intensivierung pharmakologischer Therapie. Diese soll in der Regel dann erfolgen, wenn nach drei bis maximal sechs Monaten der individuell festgelegte Zielwert für den HbA1c nicht erreicht wurde. Derzeit gibt es keine allgemein gültige (d. h. für alle Patienten mit T2DM) Vor- bzw. Nachrangigkeit von glukosesenkenden Arzneimitteln. Umso sorgfältiger muss eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen werden. Die Therapieentscheidung sollte individuell, aufgrund der Patientencharakteristika - allem voran der Multimorbidität - und -präferenzen gefällt werden [2]. Weitere zahlreiche

Aspekte wie das Hypoglykämierisiko, die Auswirkung auf das Körpergewicht und die Nierenfunktion, Patientencharakteristika und –präferenzen, der Therapieaufwand, sowie die Darreichungsform [oral vs. parenteral]) spielen eine wichtige Rolle bei der Wahl der nächsten medikamentösen Eskalationsstufe im Rahmen einer individuellen T2DM-Therapie [2, 5, 13]. Als mögliche Zweifachkombinationen oraler Antidiabetika werden aus Sicht der DEGAM/AkdÄ folgende Optionen in den NVL aufgeführt:

- Metformin + DPP-4-Hemmer (Kombination von Präparaten, die selbst nicht zu Hypoglykämien führen, gewichtsneutral und kardiovaskulär sicher sind)
- Metformin + Insulin (Kombination geht mit Hypoglykämien und Gewichtszunahme einher)
- Metformin + Sulfonylharnstoff (Kombination, die in Studien mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einherging und zudem Hypoglykämien und Gewichtszunahme bewirkt).

Bezogen auf die Begleiterkrankungen sind es die kardiovaskulären Ereignisse, denen in den aktualisierten Empfehlungen nationaler und ausländischer Fachgesellschaften (DDG, ADA) zur medikamentösen Therapie des T2DM ein besonderer Stellenwert zukommt. So sollen Patienten mit T2DM nach einem kardiovaskulären Ereignis zusätzlich zu Metformin und lebensstilmodifizierenden Maßnahmen bevorzugt ein Präparat erhalten - unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der jeweiligen Arzneimittel und der Patientencharakteristika - das die kardiovaskulären Endpunkte (major adverse cardiovascular events, MACE) und die kardiovaskuläre Sterblichkeit gesenkt hat (z. B. Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients [EMPA-REG OUTCOME] und Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results [LEADER]). Dies wird auch in dem strukturierten Behandlungsprogramm (Disease Management Programm; DMP) Diabetes berücksichtigt: „Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit Arzneimitteln zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, können bei unzureichender Kontrolle des Diabetes mellitus/bei unzureichender Blutzuckerkontrolle von Empagliflozin in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und/oder mit Insulin profitieren“ [14].

Die Gabe von mehr als zwei oralen Antidiabetika kann individuell sinnvoll sein, wenn eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist, der Patient mit einer Insulintherapie (noch) nicht einverstanden ist oder aus anderen Gründen diese Therapie hinausgezögert werden kann [2]. Die DDG sieht auch in Übereinstimmung mit dem Position Statement der amerikanischen und europäischen Diabetes Gesellschaft (ADA/EASD) und den aktualisierten Praxisempfehlungen der ADA eine orale Dreifachkombination als eine Möglichkeit zur Therapie des T2DM vor, wenn eine orale Zweifachkombination nicht zur Erreichung der individuellen Therapieziele ausreicht. Insbesondere die EASD-Leitlinie erkennt den Zusatznutzen einer oralen Dreifachkombination an, die aufgrund der Kombination aus verschiedenen Wirkmechanismen positive synergetische Effekte aufweist [13, 15].

Im Rahmen einer individuellen Behandlung können aktuell vier unterschiedliche Dreifachkombinationen von OAD als Möglichkeit zur Intensivierung der bestehenden T2DM-Therapie in Betracht gezogen werden, wenn das Erreichen der individuellen HbA1c-Zielwerte mit Hilfe einer dualen Kombination nicht mehr erwartet wird:

- Metformin + DPP-4-Hemmer + SGLT2-Inhibitor
- Metformin + Sulfonylharnstoff + SGLT2-Inhibitor
- Metformin + DPP-4-Hemmer + Pioglitazon
- Metformin + Sulfonylharnstoff + Pioglitazon.

Aufgrund einer gültigen Verordnungseinschränkung für Glitazone in Deutschland, spielt Pioglitazon faktisch kaum eine Rolle [16], weshalb sich die Auswahl auf zwei mögliche Kombinationsstrategien reduziert. Jede der potentiell für eine Dreifach-Kombination heranzuziehenden Substanzgruppen (Metformin, DPP-4-Hemmer, SGLT2-Inhibitor, Sulfonylharnstoff) weist einen anderen therapeutischen Ansatzpunkt auf. Daher kann man durch die Kombination unterschiedliche pathophysiologische Glukosestoffwechselstörungen adressieren. Zusätzlich kann aufgrund der unterschiedlichen antihyperglykämischen Ansatzpunkte in oralen Dreifachtherapien eine additive und komplementäre Wirkung erwartet werden.

Es konnte in Studien nachgewiesen werden, dass die Zugabe eines dritten OAD annähernd additiv wirkt, d. h. es konnte ein vergleichbarer Effekt auf den HbA1c-Wert gemessen werden, wie er mit dem zuletzt hinzugegebenen OAD in Monotherapie zu erwarten wäre [5]. Allerdings wurde auch festgestellt, dass eine Dreifachtherapie dann zu einer höheren Hypoglykämierate führte, wenn ein Sulfonylharnstoff verwendet wurde. Da jedoch eine Therapie mit Insulin ebenfalls mit einem deutlich erhöhten Hypoglykämierisiko einhergeht, ergibt sich für eine orale Dreifachkombination mit Sulfonylharnstoff kein Nachteil gegenüber einer insulinbasierten Therapie [5].

Die Hinzunahme eines SGLT2-Inhibitors zu der Kombination aus Metformin + DPP-4-Inhibitor führt zu einer klinisch relevanten, zusätzlichen HbA1c-Senkung. Bedenkt man weiterhin, dass die meisten Menschen mit T2DM übergewichtig oder adipös sind und die häufigste Begleiterkrankung eines Diabetes die Hypertonie ist, so erweisen sich die weiteren günstigen Effekte eines SGLT2-Hemmers auf das Körpergewicht sowie den Blutdruck als besonders vorteilhaft.

Auf Basis der derzeitigen Datenlage kann außerdem das Fazit gezogen werden, dass durch eine orale Dreifachkombination mit Metformin + DPP-4-Hemmer + SGLT2-Inhibitor eine langanhaltende Blutzuckereinstellung erreicht werden kann und somit die Progression des T2DM keineswegs ungünstig im Vergleich zu anderen Therapieoptionen beeinflusst wird. [5]. Aus diesem Grund wird eine orale Dreifachkombination aus Metformin + DPP-4-

Inhibitor + SGLT2-Inhibitor von den Fachgesellschaften als sichere und effektive Kombination angesehen [2, 13, 15].

Das Argument der zusätzlichen Tablettenlast wiegt nicht, wenn Fixdosiskombinationen wie Ertugliflozin/Sitagliptin zur Anwendung kommen.

Therapeutische Limitationen bestehender Therapieoptionen und therapeutischer Stellenwert einer Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin

Entsprechend der Fachinformation ist die Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin, zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert [17]:

- Bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN[®] enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form der entsprechenden Monopräparate behandelt werden.

Basierend auf dem in Leitlinien empfohlenen sequentiellen Therapievorgehens bei T2DM wird eine orale antidiabetische Dreifachkombination in Deutschland wohl am häufigsten zum Einsatz kommen, wenn eine Zweifachkombination aus Metformin und einem DPP-4-Hemmer keine ausreichende Blutzuckersenkung mehr ermöglicht [u. a. DDG]. Die Zugabe von Ertugliflozin als dritte Substanz führt in diesem Fall nicht nur zu einer signifikanten Absenkung des HbA1c-Werts, sondern hat auch noch günstige Zusatzeffekte auf Gewicht und Blutdruck, so dass gleich mehrere metabolische Faktoren positiv beeinflusst werden [18].

Körpergewicht

Ein Großteil der Typ-2-Diabetiker ist übergewichtig. Adipositas verschlechtert die Stoffwechsellage und trägt zu einer Progression des Krankheitsbildes bei. Des Weiteren erhöhen eine abdominale Adipositas, eine Dyslipidämie sowie erhöhte Blutdruckwerte im Rahmen eines metabolischen Syndroms das kardiovaskuläre Risiko [1]. Individualisierte Therapieziele für Menschen mit T2DM sollen daher nicht nur bzgl. des Glukosestoffwechsels vereinbart werden, sondern auch bzgl. des Körpergewichts samt Lipidstatus und der Blutdruckwerte [2]. Eine zielwertnahe Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetikern ist möglichst mit Arzneimitteln herbeizuführen, die keine wesentliche Gewichtszunahme hervorrufen [19].

Limitationen einer insulinbasierten Therapie

Eine Therapie mit Insulin, Sulfonylharnstoff, Gliniden oder Glitazonen führt häufig zu einer unerwünschten Gewichtszunahme. Insbesondere bei den häufig übergewichtigen Typ-2-Diabetikern besteht in den meisten Fällen eine Insulinresistenz, die die Verabreichung hoher Insulindosen notwendig macht [20]. In der Studie A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk

of Cardiovascular Events (DEVOTE) ging die Gabe eines Langzeit-Insulins (glargin vs. degludec) mit einer deutlichen Zunahme des Körpergewichts: 1,9 bzw. 2,2 kg über zwei Jahren. Der Body-Mass-Index (BMI) stieg dabei um 0,7 bzw. 0,8 kg/m² [21].

Stellenwert der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin

Die Behandlung mit Metformin oder DPP-4-Hemmern dagegen verläuft gewichtsneutral. Die Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor oder mit einem Inkretinmimetikum führt zu einer Reduktion des Körpergewichts [1, 2]. In der VERTIS-SITA 2-Studie kam es unter der Gabe von Ertugliflozin zu einer Senkung des Körpergewichts von ca. 3 kg bereits nach 26 Wochen. Sie blieb im weiteren Verlauf der Studie über ein ganzes Jahr erhalten [18].

Blutdruck

Limitationen einer insulinbasierten Therapie

Insuline, Sulfonylharnstoffe, Metformin oder DPP-4-Hemmer haben keine Auswirkung auf den Blutdruck [19].

Stellenwert der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin

Eine Behandlung mit SGLT2-Hemmer geht dagegen mit einer Blutdrucksenkung einher, ein Aspekt der bei vielen Patienten mit T2DM von Bedeutung ist. So erbrachte die Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg als Add-on zu einer Hintergrundtherapie mit Metformin und Sitagliptin eine statistisch signifikante und ebenfalls über 52 Wochen anhaltende Senkung des systolischen Blutdrucks (SBP) in Differenz zu Placebo von -5,0 mmHg bzw. -4,9 mmHg. [17], (siehe auch Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.3.5). Die klinische Relevanz dieser Blutdrucksenkung ist auch im Kontext großer Endpunktstudien zu Antihypertensiva zu sehen. Zum Beispiel konnte in der positiven Studie Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) mit einem ACE-Hemmer, einem Betablocker, einem Thiaziddiuretikum oder einem Kalziumantagonisten eine Senkung des SBP von -10 mmHg bis -12 mmHg erzielt werden [22].

FAZIT: Eine Diabetestherapie mit günstigen Zusatzeffekten auf Gewicht und Blutdruck bewirkt, dass gleich mehrere metabolische Faktoren positiv beeinflusst werden [5]. Eine Insulingabe geht mit einer Gewichtszunahme einher und hat keinen Einfluss auf den Blutdruck. Unter Ertugliflozin/Sitagliptin dagegen können klinisch relevante Effekte sowohl bezüglich auf Körpergewicht als auch auf Blutdruck erzielt werden.

Hypoglykämien

Die Hypoglykämie ist eine häufige, potenziell vermeidbare Folge einer Diabetestherapie. Sie stellt eine erhebliche Hürde der Erzielung einer adäquaten Blutzuckerkontrolle dar und beunruhigt Ärzte und Patienten gleichermaßen [23]. Hypoglykämien beeinträchtigen nicht nur erheblich die Lebensqualität der Patienten, sondern führen auch zu weiteren Schädigungen des bereits pathologisch veränderten Gefäßsystems [24]. Die Angst der Patienten vor Unterzuckerungen hat zudem weitreichende Folgen, was die Qualität der tatsächlich erreichten Glukoseeinstellung im Praxisalltag betrifft [25].

Die Definition einer Hypoglykämie folgt der Trias: 1. pathologisch erniedrigte Blutglukosespiegel, die durch eine reaktive Adrenalinausschüttung 2. typische Symptome hervorrufen (Zittern, Schwitzen, Palpitationen, Tachykardien, Heißhunger, u. a.), mit einer 3. Verbesserung der Symptomatik nach Glukosezufuhr. Diese Definition kommt jedoch nachts selten zum Tragen, da die Symptome nicht registriert werden.

Jede Hypoglykämie ist potentiell gefährlich für den Diabetiker selbst, aber auch für sein Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen). Ihr Verlauf ist variabel, die Symptome vielfältig und häufig atypisch. Asymptomatische Hypoglykämien stellen ein vielfach unterschätztes Problem in der Versorgung von Menschen mit Diabetes dar. Wiederkehrende Hypoglykämie-Episoden führen zu einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, deren Schwere mit der Dauer der Erkrankung und dem Alter der Patienten korreliert [26, 27].

Die Risiken von Hypoglykämien sind vielfältig und zum Teil auch gravierend. Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass das Risiko für eine vaskuläre Demenz, aber auch für eine nicht-vaskuläre Demenz vom Alzheimer-Typ, bei Typ-2-Diabetikern etwa doppelt so hoch ist, wie bei stoffwechselgesunden Menschen [28]. Dies ist besonders ausgeprägt bei älteren Patienten. In Deutschland leidet nahezu ein Viertel der 75 bis 80-Jährigen an Diabetes. Ältere Typ-2-Diabetiker sind besonders gefährdet, da sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, zu Stürzen neigen bzw. in Folge einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen geschoben [29].

Hypoglykämien können Herzrhythmusstörungen induzieren. Diese konnten in einer prospektiven Studie während 62 % der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden [30]. Ergebnisse von großen Studien wie Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) und Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) haben gezeigt, dass schwere Hypoglykämien mit einer Erhöhung der Mortalität und kardialen Morbidität einhergehen [31]. Eine Metaanalyse großer prospektiver randomisierter Studien und retrospektiver Kohortenstudien mit über 900.000 Patienten zeigte eine Verdoppelung des Risikos, kardiovaskuläre Ereignisse infolge schwerer Hypoglykämien zu erleiden [32].

In Deutschland stieg die Inzidenz schwerer hypoglykämischer Ereignisse über die letzten Jahre an. Diese treten vornehmlich auf, wenn Antidiabetika wie Sulfonylharnstoff oder Insulin eingesetzt werden [33]. Das Sturzrisiko durch Hypoglykämien ist bei diesen Wirkstoffen um mehr als 20 % erhöht, im Vergleich zu Therapien mit nicht-insulinotrop wirksamen Substanzen (Metformin, Acarbose, SGLT2-Hemmer) oder mit insulinotropen Gliptinen ohne substanzeigenem Hypoglykämierisiko wie DPP-4-Inhibitoren [34].

Limitationen einer insulinbasierten Therapie

Insuline werden in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eingesetzt, nach Therapieversagen von OAD. Ihr Einsatz ist sinnvoll, wenn die Funktion der Beta-Zelle nicht mehr ausreicht, um den Insulinbedarf zu decken. Sie senken in Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik unterschiedlich schnell den Blutzucker. Da sie unabhängig von der Blutzuckerkonzentration wirken, birgt ihre Anwendung ein hohes Risiko für Hypoglykämien [19]. Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien unter einer Insulinbehandlung ist groß. Das Wirkprofil der verwendeten Insuline beeinflusst grundsätzlich den Zeitpunkt des Auftretens einer Hypoglykämie, welcher sich bei einer Umstellung des Behandlungsschemas ändern kann. Mehr als die Hälfte aller Hypoglykämien treten nachts auf. Aufgrund der länger anhaltenden Basalinsulin-Versorgung mit Insulin glargin können weniger Hypoglykämien in der Nacht auftreten, aber eventuell mehr Hypoglykämien am frühen Morgen [35].

In der DEVOTE-Endpunktstudie kam es nach zwei Jahren zu zwar signifikant weniger schweren Hypoglykämien unter Insulin degludec (in Deutschland nicht erhältlich) vs. Insulin glargin. Die Ereignisrate lag bei 3,70/100 Patientenjahre unter Insulin degludec gegenüber 6,25/100 Patientenjahre in der Glargin-Gruppe (Risk Ratio 0,60, 95 %-KI [0,48 - 0,76], $p < 0,001$) [36]. Daten von über 37.000 Patienten aus 336 Praxen aus dem Jahre 2000 und 2001 in Deutschland und Österreich ergaben für Patienten mit T2DM folgendes Bild: Bei einer vergleichbaren Blutzuckerkontrolle (mittlerer HbA1c in allen Gruppen 7,6 % bis 7,8 %) lag der Anteil an schweren Hypoglykämien bei 5,66 % mit Insulin NPH, 4,48 % mit Insulin detemir bzw. 5,03 % mit Insulin glargin [37].

Stellenwert der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin

Weder Sitagliptin noch Ertugliflozin für sich betrachtet sowie kombiniert verabreicht, weisen ein intrinsisches Hypoglykämierisiko auf. Ertugliflozin kann allerdings das Risiko für eine Hypoglykämie erhöhen, sofern es gemeinsam mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu reduzieren [17].

Eine orale Dreifachkombination mit nicht hypoglykämisierenden Substanzen wie Metformin, einem DPP-4-Hemmer und einem SGLT2-Inhibitor wird in der Stellungnahme der DDG als wirksam und sicher beurteilt [2]. Unter der Dreifachkombination Metformin + Ertugliflozin + Sitagliptin traten im Vergleich zu Placebo insgesamt sehr wenige symptomatische Hypoglykämien, deren Häufigkeit sich zwischen der Placebo- und den zwei Verumgruppen (Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg) vergleichbar war, auf [18].

FAZIT: Eine orale Fixdosiskombination von nicht-hypoglykämisierenden Substanzen wie Sitagliptin und Ertugliflozin erhöht für sich das Hypoglykämierisiko nicht und erfüllt damit das oberste Ziel einer antidiabetischen Therapie [1]. Unter einer Behandlung mit Insulin treten Hypoglykämien dagegen sehr häufig auf ($> 1/10$ Patienten).

Kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität

Etwa 80 % aller Typ-2-Diabetiker entwickeln in Folge ihrer Diabeteserkrankung makrovaskuläre Komplikationen, die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit dieser Patienten [1]. Aus diesem Grund müssen neue Antidiabetika seit dem Jahr 2008 den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen [38]. Dazu wird das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (MACE) als kombinierter Endpunkt aus folgenden Ereignissen überprüft: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall (MACE-3) oder unter Einbindung einer Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (MACE-4). Entsprechend große Endpunktstudien mit Gliptinen und Gliflozinen wurden bereits bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten durchgeführt.

Seit der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) gilt **Metformin** weltweit als das Antidiabetikum der ersten Wahl. Die 342 übergewichtigen Teilnehmer dieser Studie hatten ein niedrigeres Risiko für einen Diabetes-bedingten Tod bzw. Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu Patienten, die mit Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt wurden. Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff ging jedoch mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher im Vergleich zu den Monosubstanzen [39].

Patienten mit einem T2DM und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zeigten in einem Beobachtungszeitraum von im Mittel 3,1 Jahren unter **Empagliflozin** im Vergleich zu Placebo weniger kardiovaskuläre Ereignisse [40]. Es gab keinen Unterschied in der Rate von Myokardinfarkten und Schlaganfällen, aber eine signifikant niedrigere Ereignisrate für kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Für die 7.598 T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ergab sich unter **Liraglutid** in LEADER eine signifikante Reduktion des primäre Endpunktes (MACE), Hazard Ratio 0,83 (95 %-KI [0,74-0,93]) [21]. Dieser Vorteil bzgl. des primären Endpunktes konnte allerdings für die 1.742 T2DM Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nicht gezeigt werden; Hazard Ratio 1,20 (95 %-KI [0,86-1,67]), p-Wert für Interaktion: 0,04.

In der Praxisleitlinie der DDG wird die bisherige Datenlage zu der kardiovaskulären Sicherheit von **Sulfonylharnstoffen** wie folgt zusammengefasst: „Viele retrospektive Studien, Metaanalysen und Cochrane Reviews zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin in den letzten Jahren zeigten keinen eindeutigen Nutzen dieser Substanzen als Mono- wie als Kombinationstherapie im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte. Günstige Effekte auf mikrovaskuläre Endpunkte zeigten sich in der UKPDS erst nach mehr als 6 Jahren Therapie“ [2].

Für eine **Insulintherapie** besteht seit dem Jahr 2012 Evidenz hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit aus einer Endpunktstudie mit Basalinsulin. Teilnehmer waren hier Patienten mit Prä- bzw. frühem Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die frühe Insulin glargin Gabe gegen das übliche Standardvorgehen getestet worden war. Es

ergaben sich keinerlei Vorteile, die kardiovaskuläre Prognose blieb unverändert. Gleichzeitig waren schwere Hypoglykämien häufiger (359 vs. 113 Ereignisse) und die Insulinbehandelten nahmen stärker an Gewicht zu [41]. Ebenfalls vergleichbar zeigte sich die kardiovaskuläre Sicherheit der beiden lang wirkenden Basalanaloga Insulin degludec (in Deutschland seit Herbst 2015 nicht mehr erhältlich) und Insulin glargin in einer weiteren Endpunktstudie (DEVOTE) [36].

Die kardiovaskuläre Sicherheit von **Sitagliptin** (DPP-4-Inhibitor) wurde in der Studie Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin (TECOS) belegt [42]. Die Auswirkung von Therapieregimen mit dem Wirkstoff **Ertugliflozin** auf kardiovaskuläre Endpunkte wird in einer zurzeit noch laufenden Endpunktstudie Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type-2-Diabetes-Mellitus Participants With Vascular Disease (VERTIS CV-Studie) untersucht [43].

FAZIT: Daten bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit für Ertugliflozin werden zurzeit erhoben.

Therapieaufwand

Limitationen einer insulinbasierten Therapie

Eine Behandlung mit Insulin geht mit einem erheblichen Therapieaufwand einher im Vergleich zur Verschreibung von OAD. Daten, die eine konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, liegen nicht vor. Die passende Form der Insulintherapie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern. Vor einer Entscheidung zur Insulintherapie ist zu klären, ob hinter der unzureichenden Stoffwechseleinstellung ein vorübergehendes Versagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika (Infekte, mangelnde Therapieadhärenz, Operationen, andere Begleiterkrankungen) oder aber eine echte Progression der Erkrankung vorliegt [1].

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden. Die Einschätzung von Art und Menge der Kohlenhydrate der jeweiligen Mahlzeiten sollte bei Menschen mit T2DM, die Insulin spritzen, als wesentliche Strategie zur Glykämiekontrolle eingesetzt werden. Dazu ist eine umfassende Ernährungsberatung erforderlich, die zu Beginn einer jeden Insulintherapie stattfinden sollte. Eine sorgfältige Aufklärung zu Erkennung von Hypoglykämien und Schulung zum Ergreifen von wirksamen Maßnahmen gehört ebenfalls dazu. Insbesondere im Falle einer intensivierten konventionellen Insulintherapie sind die notwendigen Blutzuckerselbstkontrollen und die sich ggf. daraus ergebenden Handlungen zu erläutern (Anpassung der Mahlzeiten, gelegentlich nachts bis hin zur ggf. Notwendigkeit von Selbstanpassung der Insulindosis). Die Injektionsstellen bei insulinbehandelten Menschen mit Diabetes sind regelmäßig zu untersuchen [1].

Des Weiteren ist die Komedikation unbedingt zu berücksichtigen. Zahlreiche Substanzen wie z. B. orale Antidiabetika, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-) Hemmer, Fibrate, Fluoxetin, Monoaminoxidase-(MAO-) Hemmer, Pentoxifyllin, Salicylate, Sulfonamid-Antibiotika können eine Verstärkung der durch Insulin hervorgerufene Blutzuckersenkung und eine Erhöhung der Anfälligkeit für Hypoglykämien verursachen. Andere Arzneimittel, z. B. Kortikosteroide, Diuretika, Glukagon, Sexualsteroid, Phenothiazin-Abkömmlinge, Sympathomimetika, Schilddrüsenhormone, Proteaseinhibitoren und vieles mehr können den blutzuckersenkenden Effekt abschwächen. Weitere Substanzen wiederum, z. B. Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze oder Alkohol können sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin führen. Zusätzlich können unter der Wirkung von Sympatholytika wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin die Symptome der adrenergen Gegenregulation abgeschwächt sein oder fehlen [35].

Stellenwert der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin

Vor Einleitung einer Therapie mit der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin hat eine umfassende Aufklärung bzgl. der möglichen Nebenwirkungen der SGLT2-Hemmer zu erfolgen. Aufwändige Patientenschulungen und Blutzuckerselbstkontrollen entfallen. Die Abbauege von Sitagliptin und Ertugliflozin überschneiden sich nicht, Arzneimittelinteraktionen sind daher nicht zu erwarten [17].

FAZIT: Die Fixdosiskombination mit Ertugliflozin und Sitagliptin ist eine einfache Therapie. Der Therapieaufwand für Arzt und Patient ist erheblich geringer als bei einer Insulin-Behandlung.

Patientenpräferenzen

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie schätzen Ärzte in erster Linie die blutzuckersenkende Eigenschaft und das Sicherheitsprofil eines Präparates. Patientenpräferenzen wird gemeinhin eine vergleichbare Bedeutung zugesprochen wie der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen, dem Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte oder der Eignung von Wirkmechanismus [2]. Für die Patienten spielen einige wenige – durchaus abweichende – Parameter eine überaus wichtige Rolle.

Limitationen einer insulinbasierten Therapie auf die Patientenpräferenzen

Im Vordergrund steht die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hypoglykämischer Episoden und Gewichtszunahme [44-46]. Patienten unter Therapie mit Insulin fürchten das Auftreten von Hypoglykämien sogar mehr als mögliche Langzeitkomplikationen des Diabetes [47]. Ein Zusammenhang zwischen der Angst vor Hypoglykämien und negativen Auswirkungen auf das Diabetesmanagement, die Stoffwechselkontrolle sowie den Verlauf des Diabetes konnte gesichert werden [48]. Die Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geht mit der Häufigkeit des Auftretens wie auch der Schweregrad einer Hypoglykämie einher [47, 49, 50].

Die Darreichungsform der antidiabetischen Therapie ist für viele Patienten ein wichtiger Aspekt. Die Patienten fühlen sich mit der Injektion überfordert, haben Angst vor der Nadel und vor Schmerzen beim Spritzen und fühlen sich dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt [51, 52].

Stellenwert der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin

Orale Therapien werden gegenüber Injektionsregimen bevorzugt [44]. Die Fixdosiskombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin stellt eine Darreichungsform dar, die von Patienten präferiert wird, da sie aus nur einer Tablette besteht, die einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht wird.

FAZIT: Eine orale Fixdosiskombination kommt den Patientenpräferenzen entgegen. Sämtliche Belastungen, die mit einer Injektionstherapie einhergehen, entfallen.

Zusammenfassende Würdigung des Stellenwertes einer Fixdosiskombination mit Ertugliflozin/Sitagliptin in der GKV

Entsprechend der Fachinformation ist die Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin, zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert [17]:

- Bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN[®] enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form der entsprechenden Monopräparate behandelt werden.

Der G-BA legt und der pU stellt für die drei Patientengruppen jeweils eine insulinbasierte zVT fest [53]:

A1 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

A2 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken

A3 Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken

Die Hinzunahme von Ertugliflozin in der Fixdosiskombination mit Sitagliptin als Zusatz zu einer Therapie aus Metformin + Sitagliptin (**A1**) bzw. Sulfonylharnstoff + Sitagliptin (**A2**) oder Metformin + Sitagliptin + Sulfonylharnstoff (**A3**) und damit als Komponente einer oralen Drei- bzw. Vierfachkombination, kann unterschiedliche pathophysiologische Glukosestoffwechselstörungen adressieren. Jede einzelne Substanz verfolgt einen anderen

therapeutischen Ansatzpunkt. In Kombination entfaltet sich eine komplementäre sowie additive Wirkung, d. h. der den HbA1c-Wert senkende Effekt von Ertugliflozin in dieser Konstellation entspricht in etwa dem einer Monotherapie. Die Fixdosiskombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin vereint die Vorteile eines fehlenden intrinsischen Hypoglykämierisikos und einer Gewichtsneutralität oder sogar Gewichtsabnahme (durch Ertugliflozin). Ertugliflozin senkt zudem den Blutdruck und wirkt unabhängig von der Restfunktion des endokrinen Pankreas [5, 18].

Grundsätzlicher Stellenwert einer oralen Dreifachkombination in der antidiabetischen Therapie

Im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung, die bei jedem Patienten die Vor- und Nachteile sämtlicher Antidiabetika abwägt und die Patientencharakteristika sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt, finden Dreifachkombinationen oraler Antidiabetika einen zunehmend höheren Stellenwert. Reicht eine orale Zweifachkombination nicht zur Erreichung der individuellen Therapieziele aus, so erkennen die Fachgesellschaften den Zusatznutzen einer oralen Dreifachkombination an, die aufgrund der Kombination aus verschiedenen Wirkmechanismen positive synergetische Effekte aufweist [2, 15].

Dank einer starken blutzuckersenkenden Wirksamkeit gepaart mit einem niedrigen Hypoglykämierisiko und günstigen Auswirkungen auf Körpergewicht und den Blutdruck bietet die Kombination aus Metformin, einem DPP-4-Hemmer und einem SGLT2-Inhibitor eine attraktive Option vor allem gegenüber einer Behandlung mit Insulin, die bekannter Weise mit einer Erhöhung des Hypoglykämierisikos und des Körpergewichtes einhergeht und damit ein für viele Patienten mit T2DM inakzeptables Nebenwirkungsprofil aufweist. Darüber hinaus bedeutet der tägliche Umgang mit Spritzen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität. Vorteile einer frühen/früheren Insulintherapie sind in Bezug auf diabetesrelevante Endpunkte nicht belegt [5, 36, 41].

Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin

Sitagliptin ist ein DPP-4-Hemmer, zu dem umfassende Daten und langjährige Erfahrungen vorliegen. In der zu bewertenden Fixdosiskombination wird Sitagliptin mit dem hochselektiven SGLT2-Hemmer Ertugliflozin kombiniert. Die Darreichungsform ist denkbar einfach, da beide Substanzen in einer Tablette zur einmal täglichen Einnahme vorliegen. Die Gabe von Ertugliflozin/Sitagliptin kann individuell sinnvoll sein, wenn eine Insulintherapie (noch) nicht indiziert bzw. der Patient mit einer Insulintherapie (noch) nicht einverstanden ist.

Mehrfachkombinationen wurden mit einer fehlenden Steuerbarkeit oder einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) in Verbindung gebracht [53]. Was die Steuerbarkeit betrifft, ergeben sich keine Einschränkungen, denn das Präparat liegt als Ertugliflozin 5 mg/Sitagliptin 100 mg bzw. als Ertugliflozin 15 mg/Sitagliptin 100 mg vor. Dabei kann Sitagliptin 100 mg täglich seit Dezember 2017 auch im Falle einer leichten bis moderaten Nierenfunktionseinschränkung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 45 ml/min) und damit im gesamten Anwendungsbereich

von Ertugliflozin/Sitagliptin eingesetzt werden kann [54]. Der Arbeit von Kellerer (2017) ist zudem zu entnehmen, dass sich die Abbauege der einzelnen Substanzen der Dreifachkombination Metformin + DPP-4-Inhibitor + SGLT2-Inhibitor nicht überschneiden und damit eine Arzneimittelinteraktion nicht zu erwarten ist [5].

Senkung von Körpergewicht und Blutdruck

Die durch den SGLT-2-Hemmer Ertugliflozin induzierte Glukosurie führt neben der Korrektur der Hyperglykämie auch zu einer Gewichtabnahme und Blutdrucksenkung und hat somit einen günstigen Einfluss auf mehreren Komponenten eines oft begleitenden metabolischen Syndroms.

Kein intrinsisches Hypoglykämierisiko zu erwarten

Kein Bestandteil der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin hat ein intrinsisches Hypoglykämierisiko. In klinischen Studien traten unter der Kombination Ertugliflozin/Sitagliptin Hypoglykämien (symptomatische und asymptomatische gleichermaßen) selten auf und unterschieden sich nicht nennenswert von Placebo. Ganz anders im Falle einer insulinbasierten Therapie: Insuline gehen mit mitunter schweren Hypoglykämien einher, die je nach Art unterschiedlich häufig auftreten.

Erheblich geringer Therapieaufwand

Im klinischen Alltag spielt der Therapieaufwand, der mit Aufklärung und Patientenschulung vor der Verschreibung sowie mit einem engmaschigen Monitoring einhergeht, eine wichtige Rolle. Der Aufwand ist im Falle einer oralen antidiabetischen Therapie mit der Kombination Ertugliflozin/Sitagliptin erheblich geringer als bei einer Insulintherapie. Meist ist Überzeugungsarbeit zur Akzeptanz einer Injektionsbehandlung notwendig [2]. Jede Insulintherapie sollte von einer Blutglukoseselbstkontrolle begleitet sein. Die Insulintherapie und die Blutglukoseselbstkontrolle setzen immer eine intensive Schulung voraus, die es dem Patienten ermöglicht, auf die selbst gemessenen Blutglukosewerte adäquat zu reagieren. Die Frequenz der Blutzuckerselbstmessungen sollte ausreichend sein, um das individuelle Stoffwechselziel zu erreichen. Bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie sind in der Regel mindestens drei bis vier Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich [19]. Eine sorgfältige Anamnese und Monitoring der Therapie vor allem hinsichtlich der Arzneimittelinteraktion zwischen Insulin und zahlreichen Substanzen ist bei oft multimorbiden Patienten aufwändig und nicht einfach.

Würdigung der Präferenzen der Patienten

Nicht zuletzt werden die meisten Patienten eine orale Behandlung ohne Blutzuckerselbstmessungen einer Insulintherapie vorziehen. Ertugliflozin/Sitagliptin steht zur oralen Gabe als Filmtablette zur Verfügung, wird einmal täglich verabreicht und kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden [17] – eine Darreichungsform, welche für die Patienten einfach und im Vergleich zu einer insulinbasierten Therapien ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität durchzuführen ist [51, 52].

FAZIT: Zusammenfassend sind bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN[®] enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann, die moderate Körpergewichts- und deutliche Blutdruckreduktion, das fehlende intrinsische Risiko für Hypoglykämien, sowie der erheblich geringere Therapieaufwand patientenrelevante und klinisch bedeutsame Vorteile einer Kombination mit Ertugliflozin und Sitagliptin, die gegenüber einer insulinbasierten Behandlung hervortreten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund der hohen Anzahl an Patienten mit T2DM zählt die Erkrankung in Deutschland zu den Volkskrankheiten, deren Ausweitung durch den demographischen und den Lebensstilwandel, andere Faktoren ausgeblendet, in Zukunft zu erwarten ist [55]. Trotz des hohen Stellenwertes des T2DM für das deutsche Gesundheitssystem, ist die Datenlage zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sehr heterogen und limitiert. Aus den verfügbaren Daten sind derzeit keine klaren Aussagen zur bundesweiten medizinischen Versorgungsrealität oder zu potentiellen Handlungsmaßnahmen, zur Verbesserung der Versorgung auf lokaler und nationaler Ebene, ableitbar. Zusätzlich wird nach wie vor von einer Dunkelziffer von 1,3 bis 2 Millionen Diabetikern in Deutschland ausgegangen, was die vollständige Einschätzung der Krankheitslast des T2DM für Deutschland zusätzlich erschwert [56, 57]. Ein zentral geführtes, bundesweites Diabetes-Register würde zumindest für diagnostizierte T2DM-Patienten eine valide Ausgangsbasis für Handlungsempfehlungen schaffen, weshalb die Forderung danach eines der wichtigen Handlungsfelder der Initiative Diabetologie 2025 ist [58].

Prävalenz des T2DM in Deutschland

In der Arbeit von Tamayo et al. (2016) wird die T2DM-Prävalenz für die Jahre 2009 und 2010 auf Basis von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland (DIMDI-Datensatz) erhoben. Danach waren im Jahr 2009 etwa 4,3 Millionen, im Jahr 2010 etwa 4,7 Millionen Menschen in Deutschland an T2DM erkrankt. Nachdem die Zahlen für Alter und Geschlecht standardisiert wurden, ergeben sich Prävalenzraten von 6,9 % bzw. 7,3 % für die Jahre 2009 bzw. 2010 [59].

Eine kürzlich publizierte Studie im Rahmen des Versorgungsatlas 2017 beschäftigt sich mit der Prävalenz und Inzidenz des T2DM für die Jahre 2009 bis 2015, wofür Daten nach § 295 SGB V, das heißt die gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten, ausgewertet und damit erstmals bundesweite Analysen durchgeführt wurden. Aufgrund der Abhängigkeit der Prävalenz des T2DM von der Alters- und Geschlechtsstruktur wurde eine Standardisierung der Daten vorgenommen [55].

Über die Jahre 2009 bis 2015 konnte ein Anstieg der standardisierten Prävalenz von 6,29 % auf 7,66 % für diagnostizierte, nach ICD-10-GM kodierte und damit gesicherte (Diagnosesicherheitskennung G), T2DM-Fälle festgestellt werden (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Administrative 12-Monats-Prävalenz des T2DM auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten (2009 bis 2015) – standardisierte Prävalenzen gemäß ICD-10-GM nach Jahren

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Prävalenz standardisiert (in %)	6,29	6,56	6,96	7,18	7,36	7,57	7,66
Quelle: modifiziert nach Goffrier et al. 2017 [55]							

Abhängigkeit der Prävalenz des T2DM von Alter und Geschlecht

Die Häufigkeit des ärztlich diagnostizierten T2DM steigt mit dem Alter überproportional an. Die Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“ (GEDA 2012-Studie) [60] zeigen, dass die 12-Monats-Prävalenz eines ärztlich diagnostizierten Diabetes bei Männern und Frauen bis zum 45. Lebensjahr unter 2 % liegt, in der Altersgruppe der 45- bis 64-Jährigen jedoch auf 6,5 % bei Frauen und auf 9,4 % bei Männern ansteigt. Bei Frauen und Männern über 65 Jahren erreicht die 12-Monats-Prävalenz Werte von 17,4 % bzw. 18,6 %. Über alle Altersstufen hinweg liegt die 12-Monats-Prävalenz der Frauen bei 7,5 %, die der Männer bei 7,9 % [60].

Betrachtet man die Erhebungen von Tamayo et al. (2016), sieht man bei den Männern in der Alterskohorte der 40- bis 80-Jährigen eine höhere Prävalenz des T2DM als bei Frauen. Für die Altersgruppe der über 80-Jährigen wurde eine vergleichbare Prävalenz für beide Geschlechter berichtet, die ab dem 100. Lebensjahr auf 17,7 % bei Frauen und 16,5 % bei Männern absinkt (Tabelle 3-5) [59].

Tabelle 3-5: Prävalenz des T2DM auf Basis von GKV-Routinedaten für Patienten über 40 Jahren, getrennt nach Geschlechtern

Altersstufen (in Jahren)	Frauen		Männer	
	2009 (in %)	2010 (in %)	2009 (in %)	2010 (in %)
40 bis 49 Jahren	1,2	1,3	1,5	1,6
50 bis 59 Jahren	3,4	3,6	5,5	5,7
60 bis 69 Jahren	9,7	10,0	14	14,5
70 bis 79 Jahren	16,5	16,9	21,1	21,9
80 bis 89 Jahren	23,2	24	25,1	26,3
90 bis 99 Jahren	24,4	24,9	23,4	24,1
≥ 100 Jahre	17,0	17,7	17,4	16,5
Quelle: modifiziert nach Tamayo et al. 2016 [59]				

Die Altersverteilung der Prävalenz des T2DM wurde auch in der Studie von Goffrier et al. (2017) für die Jahre 2009 und 2015 getrennt nach den Geschlechtern erhoben (Tabelle 3-6). Der überproportionale Anstieg der 12-Monats-Prävalenz, der in der GEDA 2012-Studie und bei Tamayo et al. (2016) festgestellt wurde, wird auf Basis der Abrechnungsdatenauswertung bestätigt. Innerhalb der Altersgruppe der 40 bis 44-Jährigen liegt die Prävalenz für das Jahr 2015 bei 1,45 % bei Frauen und 3,41 % bei Männern und steigt auf über 20 % bei Männern und Frauen über 75 Jahren an [55, 59, 60].

Tabelle 3-6: Prävalenz (in %) des T2DM auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten für das Jahr 2015 nach Geschlecht und Alter (in Jahren)

Altersstufen (in Jahren)	Männer (in %)	Frauen(in %)	Altersstufen (in Jahren)	Männer(in %)	Frauen(in %)
< 15	0,04	0	55 bis < 60	14,79	5,49
15 bis < 20	0,15	0,04	60 bis < 65	21,32	9,21
20 bis < 25	0,22	0,2	65 bis < 70	27,76	14,43
25 bis < 30	0,36	0,3	70 bis < 75	30,38	19,85
30 bis < 35	0,73	0,5	75 bis < 80	32,92	23,13
35 bis < 40	1,64	0,85	80 bis < 85	34,42	27,98
40 bis < 45	3,41	1,45	85 bis < 90	31,32	31,55
45 bis < 50	5,82	2,36	≥ 90	25,23	29,91
50 bis < 55	9,51	3,44			

Quelle: modifiziert nach Goffrier et al. 2017 [55]

Fazit zur Prävalenz des T2DM

Vergleicht man die Ergebnisse der angeführten Studien des Robert Koch-Instituts (RKI) (2014), von Tamayo et al. (2016) und von Goffrier et al. (2017), so erhält man ein vergleichbares Bild, bezogen auf die Häufigkeit des bekannten T2DM in Deutschland. Es ist jedoch anzumerken, dass die Methodik der GEDA 2012-Studie, die über telefonische Gesundheitsbefragungen Informationen zur Prävalenz von Erkrankungen sammelt, ein höheres Verzerrungspotential birgt, als die Auswertung bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten bzw. Routinedaten der GKV [55, 59, 60]. Aufgrund der Vollerhebung der Arzneiverordnungsdaten für die gesetzlich krankenversicherte Bevölkerung und der Aktualität der Ergebnisse aus den Jahren 2009 bis 2015, wird im Folgenden die Studie von Goffrier et al. (2017) für die Quantifizierung der Zielpopulation herangezogen [55].

Inzidenz des T2DM in Deutschland

Die Analysen des DIMDI-Datensatzes von Tamayo et al. (2016) enthalten geschätzte Inzidenzraten des T2DM getrennt nach Geschlecht und für verschiedene Altersgruppen. Über alle Alterskohorten hinweg konnte für Männer eine höhere Inzidenz im Vergleich zu Frauen festgestellt werden. Dabei war die Inzidenz bei Frauen und Männern in der Altersgruppe 80 bis 89 Jahren am höchsten, mit 29 (Männer) bzw. 24 (Frauen) pro 1.000 Personenjahre. Die niedrigste Inzidenzrate wurde für beide Geschlechter bei den unter 60-Jährigen festgestellt. Betrachtet man die Alterskohorte der über 40-Jährigen so erhält man Inzidenzen von 16 (Männer) bzw. 13 (Frauen) pro 1.000 Personenjahre [59].

Aufgrund der hohen Validität und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der GKV, werden für die Bestimmung der inzidenten T2DM-Fälle ebenso die Ergebnisse der Studie von Goffrier et al. (2017) herangezogen [55]. Die Inzidenz des T2DM wurde ermittelt in dem der Quotient aus der Anzahl der neu erkrankten Diabetiker (in den Bezugsjahren) und

der Population unter Risiko für die Entwicklung eines T2DM, in der jeweiligen Alters- und Geschlechtsgruppe und des jeweiligen Jahres, mit 100 multipliziert wurde. Es liegen Inzidenzraten für die Jahre 2012 bis 2014 vor, wobei Patienten der Population unter Risiko innerhalb eines Vorbeobachtungszeitraums von drei Kalenderjahren, vor dem Jahr der Inzidenzschätzung, keine T2DM-Diagnose erhalten haben. Die geschlechtsstandardisierte Inzidenz in der Gruppe ab 40 Jahren beläuft sich auf 1,63 %, 1,60 % bzw. 1,47 % für die Jahre 2012, 2013 bzw. 2014 und weist einen leicht rückläufigen Trend auf. Ein ähnliches Bild ergibt sich, wenn man die Inzidenzen getrennt nach Geschlecht und Altersstufen betrachtet (Tabelle 3-7). Frauen weisen eine höhere Inzidenz als Männer in der Population unter Risiko unter 40 Jahren auf. Bei den Männern steigt die Inzidenz des T2DM ab 40 Jahren an und bleibt auf einem höheren Niveau als das der Frauen, bis in die Altersgruppe der über 80-Jährigen [55].

Tabelle 3-7: Bundesweite Inzidenzen (in %) des T2DM für die Jahre 2012 bis 2014, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen (in Jahren)

Altersstufen (in Jahren)	Frauen (in %)			Männer (in %)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
0 bis < 20 Jahre	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02
20 bis < 40 Jahre	0,21	0,22	0,23	0,18	0,19	0,19
40 bis < 60 Jahre	0,8	0,81	0,76	1,26	1,25	1,21
60 bis < 80 Jahre	2,01	1,97	1,78	2,52	2,47	2,26
> 80 Jahre	2,02	1,98	1,8	2,2	2,14	1,95

Quelle: modifiziert nach Goffrier et al. 2017 [55]

Aufgrund der einheitlichen Pseudonymisierung der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten, die Grundlage der Studie von Goffrier et al. (2017), können Zeitreihen gebildet und die Diagnosen der T2DM-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren verfolgt werden. Dadurch ist eine direkte Inzidenzberechnung möglich, anstatt auf indirekte Analyseverfahren zurückgreifen zu müssen [55].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Durch die zunehmende Alterung der Gesellschaft wird in Zukunft von einem Anstieg der Krankheitslast durch Diabetes mellitus, mehrheitlich T2DM, ausgegangen. Die stärkere Sensibilisierung für chronische Erkrankungen bei Ärzten und Patienten, die bessere Identifikation von Diabetikern durch Ärzte sowie das DMP Diabetes können den Anstieg der diagnostizierten T2DM-Fälle fördern. Auf der anderen Seite ist ein Abflachen des Trends durch die zunehmende Gesundheitsaufklärung bzw. Investitionen in Präventionsprogramme denkbar.

Da T2DM stark altersabhängig auftritt werden im Folgenden 5-Jahres-Altersgruppen, getrennt nach Männern und Frauen, berücksichtigt:

- Die Anzahl der Patienten, welche im Jahr 2015 gesetzlich versichert waren und in diesem Jahr mindestens einen Arztkontakt hatten [55]
- Die demographische Entwicklung in Deutschland der Jahre 2015-2022 [61]
- Die Entwicklung der Prävalenz (%) des T2DM im jeweiligen Alters- und Geschlechtsstratum, linear fortgeschrieben aus der Veränderung von 2015 gegenüber 2009 [55].

Diese Schätzung geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten, welche in den nächsten Jahren gesetzlich versichert sein und mindestens einen Arztkontakt haben wird, der allgemeinen demographischen Entwicklung in Deutschland folgt. Diese Annahme ist zumindest insoweit naheliegend, da der weitaus größte Teil der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist (ca. 90 %). Die Schätzung nimmt ferner an, dass sich die Prävalenz des T2DM im jeweiligen Alters- und Geschlechtsstratum aus der Veränderung von 2015 gegenüber 2009 linear fortschreiben lässt. Dies wäre dann eine Überschätzung, falls z. B. durch Schulung und Präventionsprogramme eine Abflachung eintritt. Umgekehrt wäre es eine Unterschätzung, falls z. B. T2DM in Zukunft früher erkannt wird.

Auf Grundlage dieser Schätzungen ist in der GKV in den kommenden fünf Jahren ein moderater Anstieg der Anzahl der Patienten mit der Diagnose T2DM von derzeit 6,3 auf 6,7 Millionen Patienten zu erwarten (Tabelle 3-8). Die Patientengesamtzahl für Deutschland inklusive privater Krankenversicherung (PKV) dürfte etwa 10 % höher liegen.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Anzahl diagnostizierter Fälle von T2DM in der GKV über die nächsten fünf Jahre

Jahr	Anzahl T2DM-Patienten in der GKV (in Mio.)
2018	6,3
2019	6,4
2020	6,5
2021	6,6
2022	6,7

Quellen: MSD eigene Berechnungen auf Basis der Daten des Statistisches Bundesamts 2017 und Goffrier et al. 2017 [55, 61]
Abkürzungen: T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ertugliflozin/Sitagliptin (STEGLUJAN®) Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	190.688 bis 215.707	165.898 bis 187.665
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	4.280 bis 6.044	3.723 bis 5.258
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	16.560 bis 17.657	14.407 bis 15.361
a: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Im Folgenden wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation schrittweise hergeleitet.

Datenquelle

Zur Abschätzung der Anzahl der Patienten, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ertugliflozin/Sitagliptin in Frage kommt, wurden Daten des Disease-Analyzers (IQVIA) ausgewertet.

Der Disease-Analyzer (IQVIA) greift auf Daten aus dem Praxisalltag zurück. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Informationen aus einem repräsentativen Panel mit insgesamt mehr als 2.600 niedergelassenen Praxen (Allgemeinmediziner/Praktiker/Hausärztlich-tätige Internisten [API], Schwerpunkt Diabetologie und verschiedene Facharztgruppen) mit insgesamt mehr als 34 Millionen aEMR (*anonymized Electronic Medical Records*). Die Datenbank enthält keine personenbezogenen, sondern ausschließlich anonymisierte Informationen (nach § 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz). Die Daten werden über standardisierte Schnittstellen nach Monatsende durch die Praxis an IQVIA übertragen. Vor der Übertragung werden die Daten verschlüsselt und entsprechen in Umfang und Detailgrad der in der Praxis dokumentierten Patientenakte. Hierbei können Krankheits- und Therapieverläufe nicht praxenübergreifend verfolgt werden [62].

Ein- und Ausschlusskriterien (Praxen)

Das Panel von 450 Praxen niedergelassener API, einschließlich Diabetologen, bildet die Ausgangsbasis der Analysen. Eingeschlossen wurden Praxen mit kontinuierlicher (monatlicher) Datenlieferung im Zeitraum Januar 2016 bis Juni 2017. Dieses Kriterium wurde von 393 Praxen mit 485 Ärzten erfüllt. In Relation zur Grundgesamtheit niedergelassener Ärzte 2016 mit 53.254 API, einschließlich Diabetologen, entsprechen 485 ausgewertete Ärzte einer Abdeckung der Grundgesamtheit von 0,9 %.

Ein- und Ausschlusskriterien (Patienten)

Selektiert wurden GKV-Patienten mit einer Konsultation im Zeitraum Juli 2016 bis Juni 2017. Patienten mit T2DM werden über die gesicherte ICD-10-GM-Diagnose E11 Diabetes mellitus, Typ-2 und/oder eine Verordnung eines OAD/Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) definiert.

Hochrechnung der Paneldaten auf die Grundgesamtheit

Die Hochrechnung basiert auf der oben definierten Grundgesamtheit von 53.254 Ärzten (niedergelassene API, einschließlich Diabetologen, im Jahr 2016) im Verhältnis zu 485 Ärzten des analysierten Panels und wird für Patienten mit Konsultationen mehrerer API-Praxen innerhalb von 12 Monaten korrigiert. Dies ergab einen Hochrechnungsfaktor von 89,4, d. h. die Datenquelle entsprach etwa einer 1%-igen Stichprobe des primärärztlichen Versorgungsgeschehens in Deutschland [62]. Weitere Informationen zur Herleitung des Hochrechnungsfaktors wurden von IQVIA nicht zur Verfügung gestellt.

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Es wurden alle Verordnungen von Antidiabetika im Zeitraum Juli 2016 bis Juni 2017 ausgewertet. Der Vorzeitraum von Januar 2016 bis Juni 2016 wurde zur Berechnung der Therapieepisoden mit berücksichtigt, da die Verordnungsreichweite in den Auswertungszeitraum von Juli 2016 bis Juni 2017 hineinreichen kann (erhält ein Patient beispielsweise eine Verordnung von Sitagliptin N3 [98 Tabletten] am 30. Juni 2016, bei einer Dosierung von einer Tablette täglich, verbleibt der Patient bis einschließlich 06. Oktober 2016 auf dieser Therapie) (Abbildung 3-1).

Maßgeblich für die Zuordnung gemäß Tabelle 3-10 war dabei das Therapieprinzip mit der längsten Verordnungsdauer. Diese wurden für OAD über den Median auf Produkt-Form-Ebene aufgefüllt. Für DPP-4-Inhibitoren/GLP-1-RA/Insuline (unterteilt in Basal Insulin/Premix Insulin und Bolus Insulin) wurde der Abstand zur nächsten Folgeverordnung auf Patienten-Ebene berechnet. Die Verordnungsreichweite der aktuellsten Verordnung pro Patient wurde über die maximale Verordnungsreichweite pro Patient ergänzt. Für Patienten mit nur einer Verordnung wurde die Verordnungsreichweite durch den Median der Verordnungsreichweite auf Produkt-Ebene ersetzt. Für GLP-1-RA werden zusätzlich folgende definierte Tagesdosen berücksichtigt: Liraglutid 1,2 mg täglich, Lixisenatid 20 µg täglich, Exenatid LAR/Albiglutid/Dulaglutid wöchentlich [62].

Basierend auf dem Verordnungstag und der -reichweite wurden für jeden Patienten Therapieepisoden im Zeitraum Januar 2016 bis Juni 2017 berechnet.

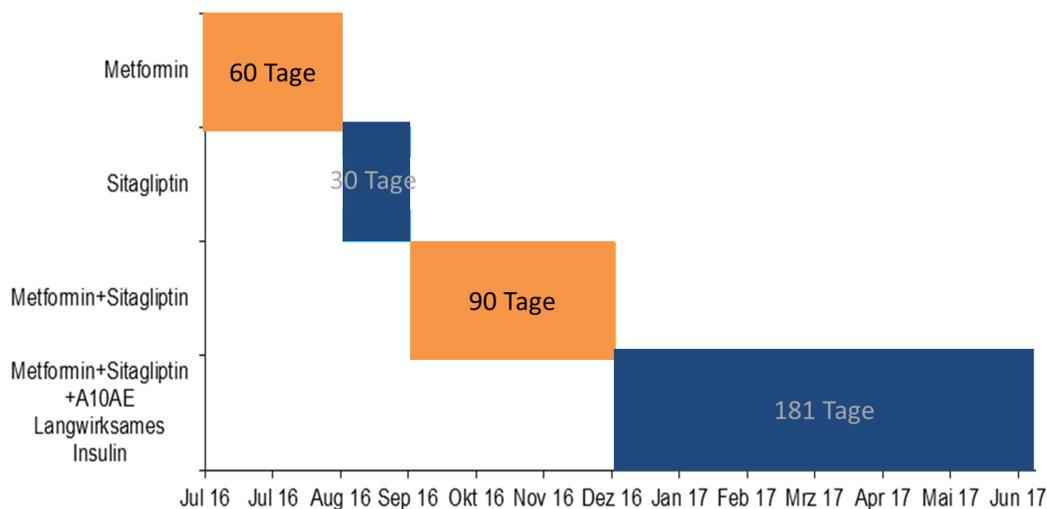


Abbildung 3-1: Therapieepisoden eines Beispiel-Patienten

Abbildung 3-1 stellt schematisch die berechneten Therapieepisoden eines Beispiel-Patienten für den Auswertungszeitraum von Juli 2016 bis Juni 2017 dar. Der Patient erhält folgende Therapien im zeitlichen Ablauf: Metformin 60 Tage, Sitagliptin 30 Tage,

Metformin + Sitagliptin 90 Tage und Metformin + Sitagliptin + A10AE Langwirksames Insulin 181 Tage.

Für den Auswertungszeitraum von Juli 2016 bis Juni 2017 wurde das Therapieprinzip pro Patient mit den meisten Therapietagen berücksichtigt. Somit wurde jeder Patient eindeutig einem Therapieprinzip zugeordnet. Der Beispiel-Patient in Abbildung 3-1 würde dem Therapieprinzip Metformin + Sitagliptin + A10AE Langwirksames Insulin und damit der Gruppe von Patienten zugeordnet, bei denen Metformin + Sitagliptin (oder Ertugliflozin) den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) [62]. Patienten mit einer Kombination aus verschiedenen Insulinen wurden in der Zeile Summe Insuline einmal gezählt, in den einzelnen Insulinklassen entsprechend mehrfach (z. B. Patienten mit einer Kombination aus Metformin + Sitagliptin + A10AB Schnell wirksame Insuline + A10AE Langwirksame Insuline werden sowohl in A10AB als auch A10AE gezählt).

Zusätzlich wurde die Nierenfunktion berücksichtigt: Eine Therapie mit Ertugliflozin/Sitagliptin soll gemäß Fachinformation nur bei einer GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² initiiert werden. Für bereits mit Ertugliflozin/Sitagliptin behandelte Patienten ist erst dann eine Umstellung zu erwägen, wenn die GFR anhaltend unter 45 ml/min/1,73 m² sinkt [17]. Daraus ergibt sich eine Spanne für die Anzahl potentieller Patienten in der GKV, je nachdem, ob nur neue oder alle Patienten der Zielpopulation berücksichtigt werden.

Eine Insulintherapie (mit oder ohne einem OAD) wurde nicht berücksichtigt – wie in allen bisherigen Nutzenbewertungen im Bereich T2DM auch – denn eine Insulintherapie (mit oder ohne einem OAD) wird in vielen Fällen vor oder nach der Therapiestufe des Anwendungsgebietes von Ertugliflozin/Sitagliptin initiiert, also in Therapiesituationen, in denen das zu bewertende Arzneimittel nicht infrage kommt. Ebenfalls nicht berücksichtigt wird eine obere Altersgrenze, da die Fachinformation von Ertugliflozin/Sitagliptin diese nicht vorsieht.

Tabelle 3-10: Operationalisierung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).
	Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + einer der folgenden Wirkstoffe	Sulfonylharnstoff + Sitagliptin + einer der folgenden Wirkstoffe	Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + Sulfonylharnstoff + einer der folgenden Wirkstoffe
A10AB Insuline und Analoga (INJ), schnell wirkend	x	x	x
A10AC Insuline und Analoga (INJ), intermediär wirkend	x	x	x
A10AD Insuline und Analoga (INJ), intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend	x	x	x
A10AE Insuline und Analoga (INJ), lang wirkend	x	x	x
A10BB Sulfonylharnstoff	x	-	-
A10BF Alpha-Glukosidasehemmer	x	x	x
A10BG Thiazolidindione	x	x	x
A10BJ GLP-1-RA	x	x	x
A10BK SGLT2-Inhibitoren	x	x	x

	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).
	Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + einer der folgenden Wirkstoffe	Sulfonylharnstoff + Sitagliptin + einer der folgenden Wirkstoffe	Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + Sulfonylharnstoff + einer der folgenden Wirkstoffe
A10BX Andere Antidiabetika, exklusive Insuline	x	x	x
	Sitagliptin + eine der folgenden Fixdosiskombinationen		Sulfonylharnstoff + Sitagliptin + eine der folgenden Fixdosiskombinationen
A10BD05 Metformin und Pioglitazon	x	Metformin kontraindiziert oder unverträglich	x
A10BD15 Metformin und Dapagliflozin	x	Metformin kontraindiziert oder unverträglich	x
Quelle: IQVIA 2017 [62] a: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. Abkürzungen: GLP-1RA: Glucagon-like Peptid 1 Rezeptor Agonist SGLT2: Natrium-Glucose-Co-Transporter 2; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus			

Patienten mit T2DM in Deutschland

Prävalenz des T2DM auf Basis des Disease-Analyzers (IQVIA)

Für den Zeitraum Juli 2016 bis Juni 2017 wird die Anzahl der GKV-Patienten mit gesicherter Indikation T2DM mit 6.265.191 Patienten quantifiziert. Davon erhielten 5.007.452 Patienten eine medikamentöse T2DM-Behandlung; dies entspricht 79,9 % der GKV-Patienten mit T2DM (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: GKV - Patienten mit der Indikation T2DM

	Patienten	Hochgerechnete Patienten	Patienten Vertikale (in %)
GKV - Patienten mit T2DM im Zeitraum 07/2016 - 06/2017	70.097	6.265.191	100
davon medikamentös therapierte Patienten mit T2DM	56.025	5.007.452	79,9
davon nicht-medikamentös therapierte Patienten mit T2DM	14.072	1.257.739	20,1

Quelle: IQVIA 2017 [62]
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Betrachtet man die jährlichen Bevölkerungszahlen bzw. Prognosen des Statistischen Bundesamts, so wird ein Bevölkerungswachstum von 2016 auf 2017 in Höhe von 0,4 % erwartet [61]. Damit ergibt sich eine geschätzte Bevölkerungszahl von 82.918.506 für den Beobachtungszeitraum 07/2016 bis 06/2017. Basierend auf der geschätzten Bevölkerungszahl und den 6.265.191 diagnostizierten GKV-Patienten mit T2DM (07/2016 bis 06/2017) ergibt sich eine 12-Monats-Prävalenz des T2DM unter den gesetzlich Versicherten von 7,56 % [[61], MSD eigene Berechnungen].

Gegenüberstellung der Ergebnisse aus dem Disease-Analyzer (IQVIA) mit Prävalenzüberlegungen aus Abschnitt 3.2.3

Im Abschnitt 3.2.3 wurden, aufgrund der Validität und Aktualität der Zahlen, weitere Berechnungen für die Prävalenzrate basierend auf der Arbeit von Goffrier et al. (2017) berichtet (12-Monats-Prävalenz 2015: 7,66 %). Demnach stehen folgende Prävalenzzahlen für die Quantifizierung der Patientengruppen **A1-A3** zur Verfügung (Tabelle 3-12) [55]:

Tabelle 3-12: Gegenüberstellung der 12 - Monats - Prävalenzen

Datenbasis	12 Monats-Prävalenz des T2DM in Deutschland (GKV-Perspektive) (in %)
Goffrier et al. 2017 (Bezugszeitraum 2015) Quelle: [55]	7,66
Disease-Analyzer (IQVIA); (Bezugszeitraum 07/2016 - 06/2017) Quelle:[62]; MSD eigene Berechnungen	7,56

Die Prävalenzzahlen beider Quellen (Tabelle 3-12) beziehen sich auf T2DM-Patienten in der GKV, weshalb ein Vergleich zulässig ist. Aufgrund des Nachweises der Repräsentativität und Aktualität sowie in Abwesenheit bundweiter valider Daten zur T2DM-Prävalenz, werden für

die Quantifizierung der Patientengruppen im Anwendungsgebiet im weiteren Verlauf die Zahlen des Disease-Analyzers (IQVIA) herangezogen [62].

Patienten mit T2DM in den Zielpopulationen A1-A3 auf Basis des Disease-Analyzers (IQVIA)

Zielpopulation im Anwendungsgebiet **A1** belief sich vor Berücksichtigung der Nierenfunktion auf 196.097 Patienten, wovon über 99 % (n = 194.488) mit einer Kombination Metformin + Sitagliptin (in freier oder Fixdosiskombination) und einem weiteren OAD bzw. einer zusätzlichen Insulintherapie behandelt wurden. Die restlichen 1.609 Patienten erhielten eine Kombination aus Sitagliptin + Metformin + Pioglitazon bzw. Metformin + Dapagliflozin. Eine zusätzliche Behandlung mit Insulin fand bei 76,5 % der Patienten statt (n = 150.067). Eine Insulintherapie mit langwirkenden Insulinen und Analoga erhielten 53,6 % der Patienten, gefolgt von schnellwirkenden Insulinen und Insulinanaloga mit 24,3 %. Erhielten Patienten zusätzlich OAD, waren dies zumeist SGLT2-Inhibitoren (18,6 %) (Tabelle 3-13).

Vor Berücksichtigung der Nierenfunktion umfasste die Anzahl der GKV-Patienten, wenn Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (**A2**), insgesamt 6.793 Patienten. Die Anzahl der GKV-Patienten, wenn Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (**A3**), setzte sich vor Berücksichtigung der Nierenfunktion aus insgesamt 16.446 Patienten zusammen (Tabelle 3-13) [62].

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation vor Berücksichtigung der Nierenfunktion

	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).		Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).		Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	
	Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + einer der folgenden Wirkstoffe		Sulfonylharnstoff + Sitagliptin + einer der folgenden Wirkstoffe		Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + Sulfonylharnstoff + einer der folgenden Wirkstoffe	
	Patienten (hochgerechnet)	(in %) ^b	Patienten (hochgerechnet)	(in %) ^b	Patienten (hochgerechnet)	(in %) ^b
A10AB Insuline und Analoga (inj), schnell wirkend	47.728	24,3	268	3,9	983	6
A10AC Insuline und Analoga (inj), intermediär	21.719	11,1	1.162	17,1	2.503	15,2

	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).		Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).		Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	
	Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + einer der folgenden Wirkstoffe		Sulfonylharnstoff + Sitagliptin + einer der folgenden Wirkstoffe		Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + Sulfonylharnstoff + einer der folgenden Wirkstoffe	
	Patienten (hochgerechnet)	(in %) ^b	Patienten (hochgerechnet)	(in %) ^b	Patienten (hochgerechnet)	(in %) ^b
wirkend						
A10AD Insuline und Analoga (inj), intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend	13.317	6,8	894	13,2	536	3,3
A10AE Insuline und Analoga (inj), lang wirkend	105.020	53,6	2.950	43,4	7.776	47,3
Summe Insuline	150.067	76,5	5.005	73,7	11.172	67,9
A10BB Sulfonylharnstoff	0	0	-	-	-	-
A10BF Alpha-Glukosidasehemmer	2.056	1	179	2,6	626	3,8
A10BG Thiazolidindione	179	0,1	0	0	89	0,5
A10BJ GLP-1-RA	3.933	2	89	1,3	447	2,7
A10BK SGLT2-Inhibitoren	36.467	18,6	1.519	22,4	3.933	23,9
A10BX Andere Antidiabetika, exkl. Insuline	1.788	0,9	0	0	0	0
Summe	194.488	99,2	6.793	100	16.267	98,9
	Sitagliptin + eines der folgenden Produkte		-		Sulfonylharnstoff + Sitagliptin + eines der folgenden Produkte	

	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).		Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).		Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	
	Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + einer der folgenden Wirkstoffe		Sulfonylharnstoff + Sitagliptin + einer der folgenden Wirkstoffe		Metformin + Sitagliptin (in freier oder fixer Kombination) + Sulfonylharnstoff + einer der folgenden Wirkstoffe	
	Patienten (hochgerechnet)	(in %) ^b	Patienten (hochgerechnet)	(in %) ^b	Patienten (hochgerechnet)	(in %) ^b
A10BD05 Metformin + Pioglitazon	89	0	Metformin kontraindiziert oder unverträglich	0	0	
A10BD15 Metformin + Dapagliflozin	1.519	0,8	Metformin kontraindiziert oder unverträglich	179	1,1	
Summe	1.609	0,8	-	179	1,1	
Gesamtsumme	196.097	100,0 %	6.793	100,0 %	16.446	100,00 %

Quellen: IQVIA 2017 [62]
a: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar.
b: Patienten Vertikale in % (bezogen auf Gesamtsumme)
Abkürzungen: GLP-1RA: Glucagon-like Peptid 1 Rezeptor Agonist; SGLT2: Natrium-Glucose-Co-Transporter 2; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Zumeist wurden die Patienten zusätzlich mit Insulin behandelt: In Patientengruppe **A1** (Vortherapie Metformin + Sitagliptin) wurden 150.067 Patienten (76,5 %) zusätzlich mit Insulin behandelt, in Patientengruppe **A2** (Vortherapie Sulfonylharnstoff + Sitagliptin) 5.005 Patienten (73,7 %) und in Patientengruppe **A3** (Vortherapie Metformin + Sulfonylharnstoff + Sitagliptin) 11.172 Patienten (67,9 %) (Tabelle 3-13).

Basierend auf der Fachinformation zu Ertugliflozin/Sitagliptin besteht eine Einschränkung hinsichtlich der GFR, d. h. für den Grad der Nierenfunktionseinschränkung der Patienten mit T2DM [17]. Inzidente Patienten, die mit Ertugliflozin/Sitagliptin behandelt werden, sollten eine GFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m² aufweisen, d. h. höchstens eine leichte Niereninsuffizienz. Bei prävalenten Patienten, d. h. T2DM-Patienten, die bereits mit Ertugliflozin/Sitagliptin behandelt werden, ist eine Umstellung ab einer anhaltenden GFR < 45 ml/min/1,73m² zu erwägen. Demnach ergibt sich eine Spanne der Patientengruppen (A1-A3) abhängig von der Nierenfunktionseinschränkung und der Therapiesituation des Patienten (Tabelle 3-14) [62].

Tabelle 3-14: Anteil der GKV-Patienten mit GFR-Daten

	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).
Alle Patienten	196.097	6.793	16.446
Patienten mit GFR-Messung	134.336	5.541	12.245
< 45 ml/min/1,73 m ²	4,3 %	22,6 %	6,6 %
45 - 49 ml/min/1,73 m ²	2,7 %	3,2 %	0,7 %
50 - 59 ml/min/1,73 m ²	8,4 %	19,4 %	5,1 %
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	84,6 %	54,8 %	87,6 %
Quelle: IQVIA 2017 [62] a: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. Abkürzungen: GFR: Glomeruläre Filtrationsrate ; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus			

Die GFR-Verteilung der GKV-Patienten mit GFR-Messung liefert die in Tabelle 3-14 dargestellten Spannen an Patienten, welche theoretisch für eine Behandlung mit Ertugliflozin/Sitagliptin innerhalb der GKV infrage kommen würden.

Wenn z. B. Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) entspräche die GKV-Zielpopulation 165.898 bzw. 187.665 Patienten, je nachdem, ob nur Patienten mit neu initiiertes oder auch Patienten mit theoretisch bestehender Ertugliflozin/Sitagliptin-Therapie berücksichtigt werden.

Tabelle 3-15: Anteil der GKV-Patienten in der Ober- und Untergrenze der Patientengruppen A1 - A3 (abhängig von der Betrachtung von neu initiierten oder bestehenden Patienten)

	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).
Patienten unabhängig von der Nierenfunktion	196.097 (100 %)	6.793 (100 %)	16.446 (100 %)
GFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² (nur neue Patienten)	165.898 (84,6 %)	3.723 (54,8 %)	14.407 (87,6 %)
GFR ≥ 45 ml/min/1,73m ² (alle Patienten)	187.665 (95,7 %)	5.258 (77,4 %)	15.361 (93,4 %)
Quellen: IQVIA 2017 [62]; MSD eigene Berechnungen a: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. Abkürzungen: GFR: Glomeruläre Filtrationsrate ; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus			

Der Anteil der gesetzlich versicherten Patienten belief sich für das Jahr 2017 auf 87 % (72.258.037 GKV-Versicherte; 83.073.000 Einwohner in Deutschland) [61, 63]. Die Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation in Deutschland (einschließlich PKV) zeigt Tabelle 3-9.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ertugliflozin/ Sitagliptin (STEGLUJAN®)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Nicht quantifizierbar	165.898 bis 187.665
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Nicht quantifizierbar	3.723 bis 5.258
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^a oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	Nicht quantifizierbar	14.407 bis 15.361
a: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus Tabelle 3-16. Aufgrund des hohen Bedarfs für eine weitere Eskalationsoption, bevor letztendlich eine Insulintherapie zu initiieren ist, ergibt sich gegenüber einer insulinhaltigen zVT jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die Patientengruppen A1-A3.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche

Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche zu aktuellen, publizierten Prävalenzzahlen des T2DM in Deutschland durchgeführt. Dabei wurden die relevanten Publikationen der GEDA 2012-Studie des RKI [60], die Arbeit von Tamayo et al. (2016) [59], sowie die Studie von Goffrier et al. (2017) [55] identifiziert. Empirische Informationen zu Prävalenz und Inzidenz des T2DM in Deutschland wurden dem Deutschen Diabetesbericht (2017) [56], dem RKI-Bericht zur Gesundheit in Deutschland [57], sowie der Übersicht der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Initiative Diabetologie 2025 [58] entnommen.

Des Weiteren wurden für die Berechnung der Prävalenzentwicklung über die nächsten fünf [61].

Zur Herleitung der Validität der Disease-Analyzer-Datenbank (IQVIA) sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde ein Bericht von IQVIA herangezogen [62].

Zur Quantifizierung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit zum aktuellen Anteil gesetzlich Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland verwendet [63].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung 1. Auflage Version 4. 2013.
2. Landgraf R, Kellerer M, Fach EM, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie. 2017;12 (Suppl 2)(2017):S141–S56.
3. Milman S, Crandall JP. Mechanisms of vascular complications in prediabetes. Med Clin North Am. 2011;95(2):309-25, vii. Epub 2011/02/02.

4. Aganović I, Dušek T. 1. Pathophysiology of Metabolic Syndromes. In: Department of Internal Medicine DoE, University Hospital Center Zagreb, Croatia (Hrsg.). Pathophysiology of Metabolic Syndrome 2007.
5. Kellerer M. Orale Triple-Therapie – sinnvolle Strategie oder nur Verzögerungstaktik? Der Diabetologe. 2017;6 -2017(13):412–5.
6. Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie. 2017;2017(12 (Suppl 2)):S94–S100.
7. Hien P, Böhm B, Claudi-Böhm S, Krämer C, Kohlhas K. Diabetes-Handbuch - 7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage: © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995, 1997, 2001, 2005, 2007, 2010, 2013; 2013.
8. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011;364(9):829-41. Epub 2011/03/04.
9. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Kuss O, Rathmann W. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany. Diabetes Care. 2017;40(12):1703-9. Epub 2017/10/11.
10. International Diabetes Federation (IDF). IDF DIABETES ATLAS [ebook] 2015. Verfügbar unter: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2016-B-202, Ertugliflozin/Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. 2017.
12. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005;365(9467):1333-46. Epub 2005/04/13.
13. American Diabetes A. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S73-S85. Epub 2017/12/10.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 7. Änderung der: DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2). 2017.
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015;58(3):429-42. Epub 2015/01/15.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V). Stand November 2017. 2017.
17. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation STEGLUJAN (Ertugliflozin/Sitagliptin). Stand: März. 2018.
18. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, Amarin G, Johnson J, Hille D, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. Diabetes Obes Metab. 2017. Epub 2017/09/19.
19. Matthaehi S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2 - Update

- der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie*. 2009;4:32–64.
20. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-81. Epub 2000/08/23.
 21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. Epub 2016/06/14.
 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abschlussbericht - Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. 2009.
 23. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med*. 2014;127(10 Suppl):S17-24. Epub 2014/10/06.
 24. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-8. Epub 2010/10/12.
 25. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(6):546-57. Epub 2013/01/29.
 26. Martin-Timon I, Del Canizo-Gomez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes*. 2015;6(7):912-26. Epub 2015/07/18.
 27. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):64-8. Epub 2009/11/27.
 28. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. Epub 2005/12/20.
 29. Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis*. 2015;6(2):156-67. Epub 2015/03/31.
 30. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009;52(1):42-5. Epub 2008/10/31.
 31. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1897-901. Epub 2012/06/16.
 32. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533. Epub 2013/08/01.
 33. Holstein A. Hypoglykämie - Wie kann dieser Notfall verhindert werden? *MMW-Fortschr Med*. 2012;8/2012(154. Jg.).
 34. Mehnert H. Hypoglykämien fördern Herzinfarkte, Stürze und Demenz. 2013.
 35. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus® Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone. Lantus® SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand der Information: Mai. 2017.

36. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723-32. Epub 2017/06/13.
37. Laubner K, Molz K, Kerner W, Karges W, Lang W, Dapp A, et al. Daily insulin doses and injection frequencies of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-wiss database. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(5):395-404. Epub 2013/12/05.
38. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65. Epub 1998/09/22.
40. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. Epub 2015/09/18.
41. Origin Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):309-18. Epub 2012/06/13.
42. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42. Epub 2015/06/09.
43. Merck Sharp & Dohme Corp. NCT01986881: Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). 2018.
44. Bogelund M, Vilsboll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(11):2175-83. Epub 2011/10/11.
45. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):802-9. Epub 2013/03/08.
46. Mohamed AF, Zhang J, Johnson FR, Lomon ID, Malvolti E, Townsend R, et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: patient preferences. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):397-403. Epub 2013/07/25.
47. Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1333-42. Epub 2010/04/08.
48. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns.* 2007;68(1):10-5. Epub 2007/06/22.
49. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(9):1477-83. Epub 2005/10/04.

50. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(12):1138-44. Epub 2009/09/18.
51. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26 Suppl 3:S18-24. Epub 2002/08/14.
52. Kulzer B. Je trauriger der Patient, desto schlechter die Blutzuckereinstellung. 2005.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-8-202 Ertugliflozin/Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. 2017.
54. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Januvia®. Stand: Juni. 2017.
55. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. 2017.
56. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2017 - Die Bestandsaufnahme. 2017.
57. Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheit in Deutschland. 2015.
58. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Diabetologie 2025 - 10 Strategische Handlungsfelder. 2016.
59. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt.* 2016;Heft 11(Jg. 113).
60. Robert Koch-Institut (RKI). Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012« - Diabetes mellitus. 2014.
61. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015. 2017.
62. IQVIA (IMS HEALTH GmbH & Co. OHG). Methodenbeschreibung – Bestimmung der GKV-Zielpopulationen für definierte Sitagliptin Kombinationen. 2017.
63. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Versicherte Mitglieder und Familienangehörige zusammen. 2017.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin/ Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	1 x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapien				
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	1 – 2 x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	1 - 3 x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	1 x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	1 - 3 x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	1 x täglich	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Liraglutid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^d .	1 x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^d .			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^d .			
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^d .	1 x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^d .			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^d .			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				
<p>a: Grundlage ist das Änderungsschreiben zur Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 24.11.2017 [1] b: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. [2-13] c: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. d: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1] Abkürzungen: T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-17 dargestellten Behandlungsmodi basieren auf den jeweils gültigen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT. Für alle betrachteten Arzneimittel und daraus resultierenden Arzneimittelkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass eine antihyperglykämische Therapie täglich und kontinuierlich zu verabreichen ist. Die daraus resultierende Behandlungsdauer pro Jahr ergibt demnach 365 Tage.

Dem G-BA zVT-Änderungsschreiben vom 24. November 2017 ist zu entnehmen, dass davon ausgegangen wird, dass es sich bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Kombinationstherapie von Ertugliflozin/Sitagliptin mit der jeweiligen Vortherapie handelt. Die Vortherapie umfasst dabei Metformin, Sulfonylharnstoff und, im aktuellen deutschen Versorgungskontext, Sitagliptin. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen bzw. Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist Sulfonylharnstoff einzusetzen. Demzufolge kann bei einer Vortherapie mit Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin nicht zu einer metforminhaltigen Therapie eskaliert werden.

Das zu bewertende Arzneimittel Ertugliflozin/Sitagliptin wird mit Metformin (Patientengruppe A1), Sulfonylharnstoff (Patientengruppe A2) bzw. mit Metformin + Sulfonylharnstoff (Patientengruppe A3) kombiniert.

Die vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte zVT umfasst die Wirkstoffe Humaninsulin, Metformin, Empagliflozin und Liraglutid [1], wobei MSD den Nachweis des Zusatznutzens in Modul 4 A gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin für die Patientengruppen A1 und A3 und gegenüber Humaninsulin für Patientengruppe A2 erbringt. Die von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte zVT umfasste zudem Sitagliptin (siehe Abschnitt 3.1.2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ertugliflozin/ Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg Ertugliflozin/ 100 mg Sitagliptin einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis für Patienten die STEGLUJAN [®] vertragen, auf 15 mg Ertugliflozin / 100 mg Sitagliptin einmal täglich erhöht werden. Ertugliflozin/Sitagliptin: 1 x täglich; 5 mg/100 mg bzw. 15 mg/100 mg	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).		
	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).		
Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapien			
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch bei 0,5 bis 1,0 I.E. pro kg/KG pro Tag.	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).		
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).		
Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metformin	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	1- oder 2 x täglich. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metformin täglich. Metformin 1 -3 x täglich; 1.000 - 3.000 mg	
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Die Anfangsdosis beträgt 1 mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4 mg pro Tag.	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. Glimepirid: 1 x täglich; 1 mg-6 mg	
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag.	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10,5 mg Glibenclamid pro Tag. Glibenclamid: 1 - 3 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg	
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
	den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).		
Liraglutid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^d .	<p>Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann basierend auf dem Behandlungserfolg nach mindestens einer weiteren Woche die Dosis auf 1,8 mg erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen.</p> <p>Liraglutid: 1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</p>	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^d .		
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^d .		
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^d .	<p>Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln.</p> <p>- Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e-GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden.</p> <p>- Die Tageshöchstosis beträgt 25 mg.</p>	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^d .		
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^d .		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
		Empagliflozin: 1 x täglich; 10 mg-25 mg	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			
<p>a: Grundlage Änderungsschreiben zur Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 24.11.2017 [1] b: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. [2-13] c: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. d: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1] Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheit, KG: Körpergewicht, T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin/ Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	365	5 oder 15 mg Ertugliflozin und 100 mg Sitagliptin	365 Tabletten (DDD wurde noch nicht bestimmt)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapien				
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	365	0,95 -1,9 DDD ^d	365 DDD (40 E.P.)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	+ Ertugliflozin ^o oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^o oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	365	0,5 - 1,5 DDD	365 DDD (2 g)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^o oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^o oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	365	0,5 - 3 DDD	365 DDD (2 mg)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^o oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^o oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	365	0,175 - 1,05 DDD	365 DDD (10 mg)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^o oder Sitagliptin den Blutzucker			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	nicht ausreichend senken (A3).			
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	365	1 DDD	365 DDD (0,1 g)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).			
Liraglutid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^f .	365	1,2 -1,8 mg	365 DDD (1,2 mg)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^f .			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^f .			
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^f .	365	10 - 25 mg	365 DDD (17,5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^f .			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^e oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^f .			

a: Grundlage Änderungsschreiben zur Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 24.11.2017 [1]
b: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. [2-13]
c: Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex
d: Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 KG [14].
e: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar.
f: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1]
Abkürzungen: DDD: daily defined dose, E.P: Einheiten, parenteral, I.E.: Internationale Einheit, KG: Körpergewicht, T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die in Tabelle 3-19 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für alle zu berücksichtigenden Wirkstoffe (Ertugliflozin/Sitagliptin, Metformin, Glimepirid, Glibenclamid, Humaninsulin, Sitagliptin, Liraglutid und Empagliflozin). Die Angaben zu den definierten Tagesdosen (DDD) für Metformin, Glimepirid, Glibenclamid, Humaninsulin, Sitagliptin, Liraglutid und Empagliflozin wurden der *Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017* entnommen [15]. Diese betragen für Sitagliptin (ATC-Code: A10BH01) 100 mg, für Metformin (ATC-Code: A10BA02) 2 g, für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) 2 mg, für Glibenclamid (ATC-Code: A10BB01) 10 mg, für Liraglutid 1,2 mg, für Empagliflozin 17,5 mg und für eine konventionelle Insulintherapie (ATC-Code: A10AE30) jeweils 40 parenterale Einheiten. Der

Verbrauch pro Gabe in DDDs errechnet sich nach der in der Fachinformation vorgesehenen Dosierung bzw. dem Dosierungsintervall. Das gewichtete Körpergewicht wurde dem Mikrozensus 2014 entnommen [14]. Für Ertugliflozin/Sitagliptin existiert aktuell nur ein vorläufiger ATC-Code (A10BD24), der im Februar 2018 bestätigt wurde. Eine DDD-Angabe liegt derzeit noch nicht vor [16].

Aus den Angaben der Fachinformationen zu den Wirkstoffen Metformin, Glimperid, Glibenclamid, Liraglutid, Empagliflozin und Humaninsulin ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen. Für Metformin und Sulfonylharnstoff soll die Dosis bei unzureichender Stoffwechsellage bis zur täglichen Maximaldosis gesteigert werden. Auch bei Liraglutid und Empagliflozin sind in der Fachinformation Dosissteigerungen vorgesehen. Bei Humaninsulin liegt der durchschnittliche Insulinbedarf gemäß Fachinformation häufig bei 0,5 bis 1,0 I.E. pro kg/KG, wobei die angestrebten Blutglukosespiegel individuell festzulegen sind. Für die weitere Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin wurden daher die Dosisempfehlungen der Fachinformationen berücksichtigt (Tabelle 3-18) und nicht die in Tabelle 3-19 aufgeführten DDD. Sitagliptin wird entsprechend der Fachinformation in einer empfohlenen Dosierung von 100 mg täglich berücksichtigt. Weiterhin wurde bei der Berechnung der Therapiekosten eine Spanne angegeben, falls die Fachinformation die Möglichkeit einer Aufdosierung erlaubt. Für Liraglutid wurde die Spanne von 1,2 mg bis 1,8 mg angegeben, da die Anfangsdosierung von 0,6 mg gemäß der Fachinformation schon spätestens nach einer Woche erhöht werden soll. Die folgenden Berechnungen der Therapiekosten erfolgen somit analog zur Vorgehensweise des G-BA in zurückliegenden Diabetes-Verfahren [17, 18].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ertugliflozin ^a / Sitagliptin	<u>Ertugliflozin/Sitagliptin 5 mg/100 mg</u>		
	28 Tabletten: Taxe-VK	101,26 €	94,49 € ^{b,c}
	98 Tabletten: Taxe-VK	326,93 €	307,67 € ^{b,c}
	<u>Ertugliflozin/Sitagliptin 15 mg/100 mg</u>		
	28 Tabletten: Taxe-VK	101,26 €	94,49 € ^{b,c}
	98 Tabletten: Taxe-VK	326,93 €	307,67 € ^{b,c}
Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapien			
Humaninsulin (basal)	<u>Insulin (basal) 100 I.E./ml</u>		
	10 x 3 ml (FB)	89,64 €	81,65 € ^{b,c}
Metformin	180 Tablette; 1000 mg (FB)	18,78 €	17,01 € ^{b,c}
Glimperid	180 Tabletten, 1 mg (FB)	16,87 €	15,10 € ^{b,c}
	180 Tabletten, 6 mg (FB)	82,53 €	80,76 € ^{b,c}
Glibenclamid	180 Tabletten (FB)	14,93 €	13,16 € ^{b,c}
Sitagliptin/ Metformin	<u>Sitagliptin 50 mg/1000 mg Metformin</u>		
	196 Tabletten	128,69 €	126,92 € ^{b,c}
Sitagliptin	98 Tabletten; <u>100 mg</u>	137,36 €	135,59 € ^{b,c,d}
Empagliflozin	100 Tabletten ; 10 oder 25 mg	192,34 €	180,53 € ^{b,c,e}
Liraglutid	10 x 3 ml	570,64 €	537,88 € ^{b,c,e}
a: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für die jeweils größte und damit wirtschaftlichste Packung. c: Rabatt nach § 130 SGB V d: Rabatt nach § 130b SGB V			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
e: Rabatt nach § 130a SGB V Lauer-Taxe [®] (Stand 01.03.2018) Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung, Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis, FB: Festbetrag, I.E.: Internationale Einheit.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die Wirkstoffe Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Empagliflozin und Liraglutid wurden der Lauer-Taxe[®], auf Basis eines eventuell vorhandenen Erstattungsbetrages, mit dem Informationsstand 01.03.2018 entnommen [19]. Für die Berechnung der Kosten zu Metformin, Glimperid, Glibenclamid und Humaninsulin wurde der gültige Festbetrag angesetzt. In Übereinstimmung mit dem G-BA-Beschluss zu bisherigen Diabetes-Verfahren wurde für Metformin die Wirkstärke 1.000 mg, für Glimperid die Wirkstärken 1 mg und 6 mg, für Glibenclamid die Wirkstärke 3,5 mg, für Empagliflozin die Wirkstärke 17,5 mg, für Liraglutid die Wirkstärke 1,2 mg und 1,8 mg und für Humaninsulin ein durchschnittlicher Bedarf von 0,5 bis 1 I.E. kg/KG pro Tag angesetzt [17, 18]; das Bezugsgewicht von 76,3 kg entstammt dem Mikrozensus von 2014 [14]. Nach § 130 Abs. 1 SGB V findet auf alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel ein Apothekenabschlag von 1,77 € je Packung Anwendung. Die Abschläge nach § 130a Abs. 1 SGB V sind produktspezifisch berücksichtigt. Die verhandelten Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V wurden für Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin und Empagliflozin herangezogen.

Für die nachfolgende Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Ertugliflozin/Sitagliptin (mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff) sowie die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde für die betrachteten Patientengruppen jeweils das kostengünstigste Verabreichungsschema mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen berücksichtigt, das sich aus dem Behandlungsmodus und der Dosierempfehlung in der Fachinformation ergibt (Tabelle 3-19).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Metformin + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	keine	keine	keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	keine	keine	keine
Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	keine	keine	keine
Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte zweckmäßigen Vergleichstherapien				
Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1). Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	Blutzuckerteststreifen	1 - 3/Tag ^d	365-1095 ^d
		Lanzetten	1 - 3/Tag ^d	365-1095 ^d
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1 - 2/Tag ^d	365-730 ^d
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht	Blutzuckerteststreifen	1 - 3/ Tag ^d	365-1095 ^d
		Lanzetten	1 - 3/Tag ^d	365-1095 ^d
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung	0,25

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	ausreichend senken (A2).		über 4 Jahre)	
		Nadeln zur Insulinapplikation	1 - 2/Tag ^d	365-730 ^d
Humaninsulin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Blutzuckerteststreifen	1 - 3/Tag ^d	365-1095 ^d
		Lanzetten	1 - 3/Tag ^d	365-1095 ^d
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1 - 2/Tag ^d	365-730 ^d
Humaninsulin + Liraglutid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^f .	Blutzuckerteststreifen	1 - 3/Tag ^d	365-1095 ^d
		Lanzetten	1 - 3/Tag ^d	365-1095 ^d
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^f .	Nadeln zur Insulinapplikation	1 - 2/Tag ^d	365-730 ^d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^f .	Nadeln zur Applikation von Liraglutid	1	365
Humaninsulin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^f .	Blutzuckerteststreifen	1 - 3/Tag ^d	365-1095 ^d
		Lanzetten	1 - 3/Tag ^d	365-1095 ^d
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1 - 2/Tag ^d	365-730 ^d
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^f .			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^f .			
<p>a: Grundlage Änderungs schreiben zur Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 24.11.2017 [1]</p> <p>b: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. [2-13]</p> <p>c: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar.</p> <p>d: G-BA Beschluss Januvia, Janumet [17, 18]</p> <p>f: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1]</p> <p>Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Beschreibung der Inhalte in Tabelle 3-21 erfolgte auf Basis der Fachinformationen zu den relevanten Wirkstoffen Ertugliflozin/Sitagliptin, Empagliflozin, Liraglutid, Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Glimepirid, Glibenclamid sowie Humaninsulin [2-13]. Für Ertugliflozin/Sitagliptin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Metformin und Empagliflozin sind laut Fachinformationen, abhängig von der Nierenfunktion des Patienten, regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte durchzuführen. Aufgrund der patientenindividuellen Durchführung der Nierenfunktionstests, werden die Kosten nicht als regelhafte GKV-Zusatzkosten bewertet. Dasselbe Vorgehen ergibt sich auch für andere Laborleistungen, wie z. B. die Messung der Blutfettwerte. Bei den Sulfonylharnstoffen (Glimepirid und Glibenclamid) sowie Humaninsulin sind zusätzliche Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören die verpflichtende Initialmessung sowie die begleitenden Kontrollen des Blut- und Harnzuckers. Der Verbrauch an Blutzuckerteststreifen für eine Therapie mit Humaninsulin richtet sich nach den G-BA-Beschlüssen zu den Therapiekosten vorangegangener Diabetes-Verfahren; dementsprechend wird eine Spanne von ein bis drei täglichen Blutzuckermessungen zu Grunde gelegt [17, 18].

Für die Blutzuckermessung müssen auch Hilfsmittel wie ein Blutzuckermessgerät, sterile Lanzetten sowie Einmalnadeln in die Kostenberechnung einfließen, da diese für eine Blutzuckerselbstmessung zwingend erforderlich sind. Diese Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis enthalten und gehören zur Leistungspflicht der GKV. Ihr Einsatz ergibt sich zwingend aus den Fach- und Gebrauchsinformationen, da die Blutzuckerselbstmessung ohne diese Hilfsmittel nicht durchführbar wäre. Eine Mehrfachverwendung von Lanzetten ist laut Packungsbeilage nicht empfohlen, da dies mit einem Risiko von Verunreinigungen und Infektionen verbunden ist. Die Berechnung des Verbrauches orientiert sich an der Spanne für die Blutzuckerteststreifen. Für die Blutzuckerselbstmessung wird auch ein entsprechendes Blutzuckermessgerät benötigt, welches von der GKV erstattet wird. Ausgehend von einer durchschnittlichen Nutzungsdauer dieser Geräte von vier Jahren werden die Anschaffungskosten gleichmäßig über einen Zeitraum von vier Jahren abgeschrieben.

Bei einer Insulintherapie sind weiterhin Kosten für die Verabreichung des Insulins in Form von Einmalnadeln zu betrachten, da ohne diese die Insulintherapie nicht erfolgen kann. Für den Verbrauch an Einmalnadeln wird ebenfalls der G-BA-Beschluss zu den Therapiekosten von vorangegangenen Diabetes-Verfahren, der von einer 1 bis 2 x täglichen Insulingabe ausgeht, herangezogen [17, 18, 20, 21].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutzuckerteststreifen	0,36 € ^a
Lanzetten	0,02 € ^b
Einmalnadeln zur Applikation von Liraglutid	0,29 € ^c
Einmalnadeln zur Applikation von Insulin	0,23 € ^d
Blutzuckermessgerät	12,00 € ^e
Lauer-Taxe [®] (Stand 01.03.2018), jeweils Darstellung der preisgünstigsten Packung/ des preisgünstigsten Gerätes [22]. a: Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St. (Taxe-VK 17,90 €) b: Anzahl Lanzetten/Packung = 200 Stück (Taxe VK 4 €) c: Novofine 100 Stück (Taxe-VK 28,75 €) d: Einmalnadeln 100 Stück (Taxe-VK 22,80 €) e: Abschreibung über 4 Jahre ; jährliche Kosten von 3,00 € Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-22 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln wurden einer Abfrage der Lauer-Taxe[®] entnommen; dabei wurde in Anlehnung an die G-BA-Beschlüsse zu Antidiabetika jeweils die preisgünstigste Packung bzw. das preisgünstigste Gerät herangezogen, für das ein Apothekenverkaufspreis ausgewiesen war [22]. Das Arzneimittel Liraglutid kann mit Nadeln bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G injiziert werden. Der Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine[®] oder NovoTwist[®] Einweg-Nadeln entwickelt. Nadeln sind nicht enthalten. Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Pen ohne aufgeschraubte Injektionsnadel zu lagern [13].

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

In den Tabellen Tabelle 3-23 sowie Tabelle 3-24 werden die Jahrestherapiekosten einer Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie einer Therapie mit allen vom G-BA festgelegten bzw. durch MSD aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellten

zVT pro Patienten und für die jeweilige Patientengruppe insgesamt dargestellt (Abschnitt 3.1.2).

Für insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker wird davon ausgegangen, dass Blutzuckerteststreifen und Lanzetten 1 -3 x täglich und Einmalnadeln 1 - 2 x täglich zur Anwendung kommen. Zusätzlich ist ein Blutzuckermessgerät erforderlich, dessen Preis auf vier Jahre abgeschrieben wird. Der Preis für das Blutzuckermessgerät ist daher nur anteilig in den Jahrestherapiekosten enthalten.

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Ertugliflozin/Sitagliptin sieht der G-BA für T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung neben einer Therapie mit Humaninsulin + Metformin eine Therapie mit Humaninsulin + Empagliflozin bzw. Humaninsulin + Liraglutid als zweckmäßig an, sofern die Einschlusskriterien der jeweiligen Endpunktstudien zutreffen.

Für die Studie EMPA-REG (Empagliflozin) legt der G-BA diese wie folgt fest: Bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

Für die Studie LEADER (Liraglutid) wird folgende Festlegung getroffen: Bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III).

Nachdem es zum einen kein einheitliches Vorgehen für die Definition einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung gibt und zum anderen in Deutschland keine valide Datenbasis zur Verfügung steht, welche die o. g. Einschlusskriterien abbilden könnte, können im vorliegenden Dossier keine validen Hochrechnungen für Patienten durchgeführt werden, die gemäß den Einschlusskriterien dieser Studien für die zVT Humaninsulin + Empagliflozin bzw. Humaninsulin + Liraglutid infrage kommen würden. Daher können auch keine Jahrestherapiekosten für die Gesamtzahl der Patienten errechnet werden, für die Humaninsulin + Empagliflozin bzw. Humaninsulin + Liraglutid in der GKV infrage kommen könnten. Dieser Einschätzung folgte der G-BA bereits in den Beschlüssen zu Empagliflozin (Vorgangsnummer 2016-03-01-D-214) bzw. zu Saxagliptin/Metformin (Vorgangsnummer 2017-08-01-D-306) [23, 24].

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Metformin + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	keine	keine	keine
Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	keine	keine	keine
Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	keine	keine	keine
Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte zweckmäßigen Vergleichstherapien				
Humaninsulin +Metformin +Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Blutzucker- messung (Blutzucker- teststreifen, Lanzetten, Blutzucker- messgerät, Einmalnadeln)	222,65 €	36.937,19 €
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).		- 587,00 €	- 110.159,36 €
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff	Blutzucker- messung (Blutzucker-	222,65 €	828,93 €
			-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
	+ Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	teststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Einmalnadeln)	587,00 €	3.086,45 €
Humaninsulin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Einmalnadeln)	222,65 €	36.937,19 €
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).		- 587,00 €	- 110.159,36 €
Humaninsulin + Liraglutid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^d .	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Einmalnadeln zur Liraglutid-Gabe)	247,55 € - 524,95 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^d .			Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^d .			Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
Humaninsulin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen,	222,65 € - 587,00 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
	Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^d .	Lanzetten, Blutzucker-messgerät, Einmalnadeln)		die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^d .			Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^d .			Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
<p>a: Grundlage Änderungsschreiben zur Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 24.11.2017 [1]</p> <p>b: Fachinformation der benannten Produkte; Abschnitte 4.1 und 4.2. [2-13]</p> <p>c: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar.</p> <p>d: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1]</p> <p>MSD eigene Recherchen und Berechnungen.</p> <p>Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Metformin + Ertugliflozin/Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Metformin	34,49 € - 103,48 €	195.824,34 € - 234.464,90 €
		Ertugliflozin/Sitagliptin	1.145,90 €	
		Summe pro Patient:	1.180,39 € - 1.249,38 €	
Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Sulfonylharnstoff	30,62 € - 183,72 €	4.380,18 € - 6.991,14 €
		Ertugliflozin/Sitagliptin	1.145,90 €	
		Summe pro Patient:	1.176,52 € - 1.329,62 €	
Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	Metformin	34,49 € - 103,48 €	17.447,02 € - 22.013,85 €
		Sulfonylharnstoff	30,62 € - 183,72 €	
		Ertugliflozin/Sitagliptin	1.145,90 €	
		Summe pro Patient:	1.211,01 € - 1.433,10 €	
Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte zweckmäßigen Vergleichstherapien				
Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Humaninsulin	378,99 € - 757,97 €	189.311,18 € - 366.594,19 €
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	Metformin	34,49 € - 103,48 €	16.440,26 € - 30.006,95 €
		Sitagliptin	505,00 €	
		Zusatzkosten (Tabelle 3-23):	222,65 € - 587,00 €	
	Summe pro Patient:	1.141,13 €-		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^b
			1.953,45 €	
Humaninsulin + Fixdosiskombination Sitagliptin/Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Humaninsulin	378,99 € - 757,97 €	178.232,52 € - 341.114,92 €
		Sitagliptin/Metformin	472,71 €	
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	Zusatzkosten (Tabelle 3-23):	222,65 € - 587,00 €	15.478,16 € - 27.921,38 €
		Summe pro Patient:	1.074,35 € - 1.817,68 €	
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Humaninsulin	378,99 € - 757,97 €	2.239,91 € - 7.071,85 €
		Zusatzkosten (Tabelle 3-23):	222,65 € - 587,00 €	
		Summe pro Patient:	601,64 € - 1.344,97 €	
Humaninsulin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	Humaninsulin	378,99 € - 757,97 €	105.532,69 € - 271.823,37 €
		Metformin	34,49 € - 103,48 €	
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	Zusatzkosten (Tabelle 3-23):	222,65 € - 587,00 €	9.164,72 € - 22.249,64 €
		Summe pro Patient:	636,13 € - 1.448,45 €	
Humaninsulin + Liraglutid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^d .	Humaninsulin	378,99 € - 757,97 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
		Liraglutid	1308,84 € - 1963,26 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^b
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^d .	Zusatzkosten (Tabelle 3-23):	247,55 € - 524,95 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^d .	Summe pro Patient:	1935,38 € - 3.246,18 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
Humaninsulin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^d .	Humaninsulin	378,99 € - 757,97 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
		Empagliflozin	658,93 €	
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^d .	Zusatzkosten (Tabelle 3-23):	222,65 € - 587,00 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin ^c oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^d .	Summe pro Patient:	1.260,57 € - 2.003,90 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.3.3).

a: Grundlage Änderungs schreiben zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 24. November 2017 [1]

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3 10, sowie Abschnitt 3.2.5 Tabelle 3 17, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden

c: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar.

d: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1]

Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden wird auf die erwarteten Versorgungsanteile sowie deren potentieller Entwicklung eingegangen.

Versorgungskontext

Mit Ertugliflozin/Sitagliptin steht erstmals eine Fixdosiskombination aus einem SGLT2- und einem DPP-4-Inhibitor zur Behandlung von T2DM-Patienten zur Verfügung, deren Blutzucker unter einer Therapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Neben der Gabe von Ertugliflozin/Sitagliptin kommen, u. a. entsprechend der NVL-Diabetes, Kombinationen mit GLP-1-RA oder Insulin bzw. als letzte Eskalationsmöglichkeit eine Insulin-Monotherapie infrage, wenn andere Kombinationen ausgeschöpft, unverträglich bzw. nicht ausreichend wirksam sind [25].

Die GKV-Zielpopulation umfasst, wenn Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken, 165.898 bis 187.665 Patienten. Wenn Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken, 3.723 bis 5.258 Patienten bzw. wenn Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken, 14.407 bis 15.361 Patienten. Dies sind theoretische Maximalgrößen, die im Rahmen der Dossiererstellung zu ermitteln sind.

Die Fixdosiskombination aus Ertugliflozin/Sitagliptin ist neuartig; Erfahrungen mit vergleichbaren Fixdosiskombinationen fehlen daher. Hinzu kommen bestehende Regulierungsmechanismen, insbesondere für Arzneimittel zur Behandlung des T2DM auf nationaler sowie regionaler Ebene, z. B. DMP, Arzneimittelvereinbarungen, Selektivverträge oder auch Vereinbarungen von Praxisbesonderheiten. Die Auswirkungen dieser Steuerungsinstrumente auf die Behandlungsrealität sind ebenso schwer zu quantifizieren wie die künftige Verfügbarkeit medikamentöser Alternativen für T2DM-Patienten in Deutschland. Andererseits besteht Bedarf für weitere Therapieeskalationsstufen für Diabetes-Patienten, die mit den verfügbaren Therapien nicht ausreichend kontrolliert werden können. Ertugliflozin/Sitagliptin bietet die Möglichkeit zur oralen Therapieeskalation, mit dem Vorteil

eines gewicht- und blutdrucksenkenden Effekts. Des Weiteren kann mit Hilfe dieses Therapierregimes im Interesse des Patienten eine Insulintherapie hinausgezögert werden.

Die Festkombination eines SGLT2-Inhibitors und eines DPP-4-Hemmers ist neuartig in der Diabetestherapie. Eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile wird daher erst nach Inverkehrbringen möglich sein. Basierend auf der Therapiesituation des T2DM in Deutschland wird der Einsatz mehrheitlich im ambulanten Bereich erwartet.

Im Folgenden werden Faktoren betrachtet, die die Anzahl der Patienten, die prinzipiell für eine Behandlung mit Ertugliflozin/Sitagliptin infrage kommen, beeinflussen könnten.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation zu Ertugliflozin/Sitagliptin besteht lediglich eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen die enthaltenen Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation benannten sonstigen Bestandteile [26]. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der GKV-Patienten abschätzen ließe, auf die diese Einschränkungen zutreffen würden. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur ein marginaler Anteil der Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Ertugliflozin/Sitagliptin erhalten kann.

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

In klinischen Studien stellt der Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse einen wichtigen Parameter für die Verträglichkeit eines Arzneimittels dar. In der Studie VERTIS SITA 2 brachen sieben von 156 Patienten (4,6 %) die Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg bzw. sechs von 153 Patienten (3,9 %) die Behandlung mit Ertugliflozin 15 mg aufgrund unerwünschter Ereignissen ab (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7 Modul 4 A). Der erwartete Anteil der Therapieabbrecher im deutschen Versorgungskontext wird daher als gering eingeschätzt.

Patientenpräferenzen

Im Bereich T2DM ist eine Strategie der Zustimmung eine unabdingbare Grundlage einer erfolgreichen Behandlung. Es herrscht Konsensus darüber, dass gleich bei der Diagnose gemeinsam mit dem Patienten individuell vereinbarte Therapieziele festgelegt werden sollen [27].

Schätzen Ärzte in erster Linie die blutzuckersenkende Eigenschaft eines Präparates, so sind es für die Patienten einige wenige Parameter, die eine überaus wichtige Rolle spielen. Neben der dominierenden Angst vor Hypoglykämien und dem Wunsch, eine Gewichtszunahme möglichst zu vermeiden, ist die Darreichungsform der antidiabetischen Therapie für viele Patienten ein wichtiger Aspekt.

Aus diesem Grund stehen Patientenpräferenzen in Bezug auf Therapieeffekte im besonderen Fokus. Patienten mit T2DM präferieren u. a. die orale Gabe, die Reduktion des Körpergewichts, eine deutliche Blutzuckerkontrolle sowie die 24-Stunden-Freiheit von unverhofften, teils lebensbedrohlichen Hypoglykämien. Folglich werden T2DM-Therapiestrategien ohne Insulin-Beteiligung bevorzugt [28], da sich Patienten häufig mit einer

Injektionstherapie überfordert fühlen, Angst vor der Nadel oder dem Schmerzen beim Spritzen haben, weshalb sie sich dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt fühlen [29, 30].

Ertugliflozin/Sitagliptin stellt daher eine Therapieoption dar, die auf die vorrangigen Bedürfnisse der Patienten ausgerichtet ist. Das Auftreten von Genital- und Harnwegsinfektionen spielt dabei nur eine untergeordnete Rolle [28, 31, 32].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der im letzten Abschnitt genannten Vielzahl von Einflussfaktoren im Bereich T2DM in Deutschland können keine belastbaren Prognosen hinsichtlich künftiger Versorgungsanteile getroffen werden. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich bei den Jahrestherapiekosten für die GKV um theoretische Maximalgrößen handelt, welche für das Dossier zu erstellen waren (Abschnitt 3.3.5).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten je Therapieregime des T2DM wurden die entsprechenden Fachinformationen der relevanten Arzneimittel sowie vorangegangene G-BA

Beschlüsse zu Diabetes-Verfahren herangezogen. Dieselben Quellen fanden Anwendung für die Berechnung von zusätzlichen Kosten im Rahmen der GKV. Angaben zur ATC-Klassifizierung sowie zu den DDD wurden dem DIMDI-Report 2017 entnommen [14, 15, 17, 18].

Aktuelle Preisangaben wurden zum 01.03.2018 der Lauer-Taxe[®] entnommen [19, 22].

Aussagen zu den Versorgungsanteilen wurden auf Basis der Fachinformation zu STEGLUJAN[®] sowie aus der Literatur entnommen, die bereits im Rahmen von Abschnitt 3.2.2 verwendet wurden [25-28, 31, 32].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2016-B-202, Ertugliflozin/Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. 2017.
2. ratiopharm GmbH. Fachinformation Glimepirid-ratiopharm[®] 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli. 2013.
3. ratiopharm GmbH. Fachinformation Glimepirid-ratiopharm[®] 4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Februar. 2014.
4. sanofi-aventis groupe. Fachinformation Insulin lispro Sanofi[®]. Stand: August. 2017.
5. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Janumet[®] 50 mg/850 mg; 50 mg/1000 mg Filmtabletten. Stand: Juni. 2017.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Januvia[®]. Stand: Juni. 2017.
7. Abz-Pharma GmbH. Fachinformation Metformin AbZ 500 mg / 850 mg / 1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2017.
8. KG HPGCG. Fachinformation Metformin Heumann. Stand: Februar. 2016.
9. Berlin-Chemie AG. Fachinformation Velmetia[®]. Stand: Juni 2017. 2017.
10. Berlin-Chemie AG. Fachinformation Xelevia[®]. Stand: Juni. 2017.
11. CT-Pharma GmbH. Fachinformation Metformin-CT 850 mg / 1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2017.
12. Boehringer Ingelheim und Lilly. Fachinformation Filmtabletten Jardiance[®] Filmtabletten. Stand: Juli. 2017.
13. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza[®] 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Juli. 2017.
14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014.
15. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO), Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. 2017.

16. World Health Organization (WHO). ATC Codes. 2018 [Zugriffsdatum 2018 28.02.2018]; Verfügbar unter: https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/. 2018.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin. 2016.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin/Metformin. 2016.
19. Lauer-Taxe. Arzneimittelpreise. 2018 [01.03.2018].
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung - Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2016.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung - Sitagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2016.
22. Lauer-Taxe. Preise der zusätzlichen GKV-Leistungen. 2018 [01.03.2018].
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin 2017.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)) 2018.
25. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung 1. Auflage Version 4. 2013.
26. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation STEGLUJAN (Ertugliflozin/Sitagliptin). Stand: März. 2018.
27. Landgraf R, Kellerer M, Fach EM, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie. 2017;12 (Suppl 2)(2017):S141–S56.
28. Bogelund M, Vilsboll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. Curr Med Res Opin. 2011;27(11):2175-83. Epub 2011/10/11.
29. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26 Suppl 3:S18-24. Epub 2002/08/14.
30. Kulzer B. Je trauriger der Patient, desto schlechter die Blutzuckereinstellung. 2005.
31. Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, Rigato M, Avogaro A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. Diabetes Obes Metab. 2017. Epub 2017/10/21.

32. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):802-9. Epub 2013/03/08.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an die Diagnostik

Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Ertugliflozin fallen Urintests auf Glucose bei mit STEGLUJAN® behandelten Patienten positiv aus. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Einfluss auf den 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

Die Überwachung der Blutzuckerkontrolle mit Hilfe des 1,5-AG Assays wird aufgrund unzuverlässiger Messergebnisse des 1,5-AG Assays bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die SGLT2-Inhibitoren enthalten, nicht empfohlen. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Anforderungen an Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Anwendungsgebiet

STEGLUJAN® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN® enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.

(Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 [der Fachinformation STEGLUJAN®].)

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Gemäß der Fachinformation STEGLUJAN[®] ist keine Begrenzung der Behandlungsdauer vorgesehen.

Weitere Informationen bzgl. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit STEGLUJAN[®] insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere den Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Bei einigen Patientengruppen sind besondere Überwachungsmaßnahmen erforderlich. Die Anwendung von STEGLUJAN[®] wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin hängt von der Nierenfunktion ab, sodass die Wirksamkeit bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion verringert ist, und wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ausbleibt.

Die Überprüfung der Nierenfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN[®] und in regelmäßigen Abständen danach empfohlen.

Die Überwachung der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN[®] und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung.
- Häufiger bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl unter 60 ml/min.

Der Beginn einer Behandlung mit diesem Arzneimittel wird bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 60 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) unter 60 ml/min nicht empfohlen.

Bei einer eGFR anhaltend unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl anhaltend unter 45 ml/min sollte die Behandlung mit STEGLUJAN[®] abgebrochen werden.

Die Fixdosiskombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal*

disease, ESRD) oder bei dialysepflichtigen Patienten nicht angewendet werden. Eine Wirksamkeit von Ertugliflozin ist bei diesen Patienten nicht zu erwarten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Leberfunktion ist eine Dosisanpassung für STEGLUJAN[®] nicht erforderlich. Die Anwendung von STEGLUJAN[®] wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und wird für diese Patienten nicht empfohlen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine altersabhängige Dosisanpassung für STEGLUJAN[®] wird nicht empfohlen. Die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist bei älteren Patienten höher. Da Abweichungen der Nierenfunktion nach Beginn der Behandlung mit Ertugliflozin auftreten können und Sitagliptin bekanntermaßen vornehmlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Nierenfunktion bei älteren Patienten häufiger kontrolliert werden. Die Nierenfunktion und das Risiko einer Hypovolämie sollten beachtet werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von STEGLUJAN[®] bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von STEGLUJAN[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Im Fall einer Überdosierung mit STEGLUJAN[®] sollten die üblichen unterstützenden Maßnahmen (z. B. Elimination von noch nicht aufgenommenem Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung des Patienten einschließlich Aufnahme eines Elektrokardiogramms und Einleiten unterstützender Maßnahmen) gemäß dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten ergriffen werden.

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Art der Anwendung

STEGLUJAN[®] sollte einmal täglich am Morgen unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Schluckbeschwerden kann die Tablette zerteilt oder zermahlen werden, da es sich um eine Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung handelt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit STEGLUJAN[®] durchgeführt. Diese Studien wurden jedoch mit Ertugliflozin und Sitagliptin, den in STEGLUJAN[®] enthaltenen Einzelwirkstoffen durchgeführt.

Ertugliflozin

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Ertugliflozin kann die diuretische Wirkung von Diuretika verstärken und so das Risiko für eine Dehydratation und Hypotonie erhöhen.

Insulin und Insulin-Sekretagoga

Insulin und Insulin-Sekretagoga wie Sulfonylharnstoffe verursachen Hypoglykämien. Ertugliflozin kann das Risiko für eine Hypoglykämie erhöhen, sofern es gemeinsam mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit STEGLUJAN[®] notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu reduzieren.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin

Ertugliflozin wird hauptsächlich mittels Metabolisierung durch UGT1A9 und UGT2B7 ausgeschieden.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Ertugliflozin durch Sitagliptin, Metformin, Glimepirid oder Simvastatin nach Einmalgabe nicht beeinflusst wird.

Die mehrfache Gabe von Rifampicin (ein UGT- und CYP-Induktor) führt zu einer Reduktion der AUC und C_{max} von Ertugliflozin um 39 % bzw. 15 %. Diese Reduktion der Exposition wird als klinisch nicht relevant erachtet, sodass keine Dosisanpassung empfohlen wird. Ein klinisch relevanter Einfluss durch andere Enzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Der Einfluss von UGT-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin wurde klinisch nicht untersucht. Ein möglicher Anstieg der Exposition von Ertugliflozin durch Hemmung von UGT wird nicht als klinisch relevant angesehen.

Wirkungen von Ertugliflozin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass Ertugliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin, Metformin und Glimepirid hat.

Die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Ertugliflozin führte zu einem Anstieg der AUC und C_{\max} von Simvastatin um 24 % bzw. 19 % und zu einem Anstieg der AUC und C_{\max} von Simvastatinsäure um 30 % bzw. 16 %. Der Mechanismus für den leichten Anstieg von Simvastatin und Simvastatinsäure ist nicht bekannt und wird nicht durch eine Hemmung von OATP durch Ertugliflozin verursacht. Diese Anstiege werden als klinisch nicht relevant erachtet.

Sitagliptin

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Sitagliptin wird vorwiegend unverändert über den Urin eliminiert, seine Metabolisierung spielt eine untergeordnete Rolle. *In vitro* Studien deuten darauf hin, dass CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, das hauptverantwortliche Enzym für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin ist.

Die Metabolisierung könnte jedoch bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder bei terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder mit terminaler Niereninsuffizienz verändern.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes oder bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass Metformin und Ciclosporin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin haben.

Wirkungen von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

In Arzneimittelwechselwirkungsstudien hatte Sitagliptin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Rosiglitazon, Glibenclamid, Simvastatin, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva.

Digoxin: Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage erhöhte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma- C_{\max} stieg um durchschnittlich 18 % an. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden insofern interpretiert, als dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, als auch gemäß Anhang IIC - Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie Anhang IID - Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu machen sind.

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Anhang II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3-25 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System.

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen in sowohl Fach- als auch Gebrauchsinformation entsprechend aufgenommen, welche alle Risikoelemente, d. h. die wichtigen identifizierten als auch die potentiellen Risiken als auch die Risiken durch fehlende Informationen gleichermaßen betreffen.

Informationen am Anfang der Fachinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Tabelle 3-25: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypovolämie	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung und Art der Anwendung • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Nebenwirkungen 	Keine
Diabetische Ketoazidose (DKA) mit atypischem Erscheinungsbild	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): <ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Nebenwirkungen 	Keine
Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Kutane Vaskulitis, Exfoliative Haut-erkrankungen und Stevens-Johnson-Syndrom	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikationen • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Nebenwirkungen 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Gastrointestinale Erkrankungen: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Flatulenz, Schmerzen im Oberbauch und verwandte Terms (Dyspepsie und Gastritis)	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): • Nebenwirkungen	Keine
Erkrankungen der Skelettmuskulatur: Osteoarthrose, Schmerzen in den Extremitäten und verwandte Terms (z. B. Arthralgie, Myalgie, Myopathie)	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): • Nebenwirkungen	Keine
Pankreatitis	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Nebenwirkungen	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich akutem Nierenversagen (teils dialysepflichtig)	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): • Dosierung und Art der Anwendung • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Nebenwirkungen	Keine
Amputationen der unteren Gliedmaßen	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	Keine
Knochenbrüche	Keine	Keine
Infektionen: Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis und verwandte Terms (Bronchitis, akute Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis und Rhinitis)	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): • Nebenwirkungen	Keine
Neurotoxizität: Tremor, Ataxie und Gleichgewichtsstörungen	Keine	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Suizidgedanken, Suizid und Depressionen	Keine	Keine
Hautreaktionen: Kontaktdermatitis	Keine	Keine
Pankreaskarzinom	Keine	Keine
Rhabdomyolyse	Keine	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre)	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung und Art der Anwendung • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Nebenwirkungen 	Keine
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): <ul style="list-style-type: none"> • Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 	Keine
Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II–IV	Angaben in den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation): <ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 	Keine
Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit	Keine	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anwendungsgebiet

STEGLUJAN[®] ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN[®] enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.

(Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 [der Fachinformation STEGLUJAN[®]].)

Dauer der Anwendung

Gemäß der Fachinformation STEGLUJAN[®] ist keine Begrenzung der Behandlungsdauer vorgesehen.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, welche die Anfangsdosis vertragen, auf 15 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal täglich erhöht werden.

Bei Patienten, die mit Ertugliflozin behandelt werden und auf STEGLUJAN[®] umgestellt werden, kann die Ertugliflozin-Dosis beibehalten werden.

Wenn STEGLUJAN[®] in Kombination mit Insulin oder mit einem Insulin-Sekretagogum (einem Arzneimittel zur Anregung der Insulinsekretion) angewendet wird, kann es notwendig sein die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Bei Patienten mit einer Hypovolämie wird empfohlen, diese vor Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN[®] entsprechend zu korrigieren.

Falls eine Einnahme vergessen wurde, sollte diese nachgeholt werden, sobald der Patient daran denkt. Die Patienten sollten nicht die doppelte Dosis STEGLUJAN[®] am selben Tag einnehmen.

Art der Anwendung

STEGLUJAN[®] sollte einmal täglich am Morgen unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Schluckbeschwerden kann die Tablette zerteilt oder zermahlen werden, da es sich um eine Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung handelt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Allgemeines**

STEGLUJAN[®] sollte nicht bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus angewendet werden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten informiert werden, dass anhaltende starke Bauchschmerzen das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis sein können. Nach Absetzen von Sitagliptin wurde ein Abklingen der Pankreatitis beobachtet (mit oder ohne supportive Behandlung), aber es wurde auch über sehr seltene schwerwiegende Fälle nekrotisierender oder hämorrhagischer Pankreatitis und/oder Todesfälle berichtet. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sind STEGLUJAN[®] sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit STEGLUJAN[®] nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypotonie/Hypovolämie

Ertugliflozin verursacht eine osmotische Diurese, die zu einer intravaskulären Volumenkontraktion führen kann. Demzufolge kann eine symptomatische Hypotonie nach Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN[®] insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl unter 60 ml/min), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei Patienten, die Diuretika einnehmen oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN[®] sollte der Volumenstatus überprüft und sofern angezeigt, korrigiert werden. Die Patienten sind auf entsprechende Anzeichen und Symptome einer Hypotonie/Hypovolämie nach Therapiebeginn zu überwachen.

Aufgrund des Wirkmechanismus induziert Ertugliflozin eine osmotische Diurese und führt zu einem Anstieg des Serumkreatinins und einer Abnahme der eGFR. Anstieg des Serumkreatinins und Abnahme der eGFR waren bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion stärker ausgeprägt.

Im Fall von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen) wird empfohlen die Patienten, die STEGLUJAN[®] erhalten sorgfältig hinsichtlich ihres Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Laboruntersuchungen einschließlich Bestimmung des Hämatokriten) und

ihrer Elektrolytwerte zu überwachen. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit STEGLUJAN[®] sollte in Betracht gezogen werden bis der Flüssigkeitsverlust korrigiert wurde.

Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von DKA, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit Natrium-Glucose-Co-Transporter 2(SGLT2)-Inhibitoren erhielten. Im Rahmen von klinischen Studien mit Ertugliflozin wurden ebenfalls Fälle berichtet. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Ertugliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer DKA muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit STEGLUJAN[®] sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit STEGLUJAN[®] fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit STEGLUJAN[®] sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2 Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von STEGLUJAN® bei Patienten mit Typ-1 Diabetes ist bisher nicht belegt und STEGLUJAN® sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1 Diabetes angewendet werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1 Diabetes mit SGLT2-Inhibitoren behandelt werden.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Hypoglykämie bei gemeinsamer Anwendung mit Insulin und Insulin-Sekretagoga

Ertugliflozin kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen, wenn es gemeinsam mit Insulin und/oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird, da diese bekanntlich Hypoglykämien verursachen. Bei der Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff wurden Hypoglykämien beobachtet. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit STEGLUJAN® notwendig sein die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu minimieren.

Genitale Pilzinfektionen

Ertugliflozin erhöht das Risiko für genitale Pilzinfektionen. In klinischen Studien mit SGLT2-Inhibitoren kam es bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und bei Männern ohne Beschneidung mit höherer Wahrscheinlichkeit zu genitalen Pilzinfektionen. Diese Patienten sollten entsprechend überwacht und ggf. behandelt werden.

Harnwegsinfektionen

Die Glucoseausscheidung über den Urin kann mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen einhergehen. Die Inzidenzen für Harnwegsinfektionen unterschieden sich in den Patientengruppen unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,0 % und 4,1 %) sowie der Placebogruppe (3,9 %) nicht nennenswert voneinander. Die meisten Ereignisse waren leicht bis moderat und es wurden keine schwerwiegenden Fälle berichtet. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen schließen Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom ein. Das Auftreten dieser Reaktionen erfolgte innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Behandlung, einigen Berichten zufolge nach der ersten Dosis. Falls ein Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, ist STEGLUJAN® abzusetzen. Andere mögliche

Ursachen für das Ereignis sind abzuklären und eine alternative Diabetesbehandlung ist einzuleiten.

Bullöses Pemphigoid

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren einschließlich Sitagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet. Falls ein Verdacht auf bullöses Pemphigoid besteht, ist STEGLUJAN[®] abzusetzen.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für eine Hypovolämie haben. Patienten über 65 Jahre, die mit Ertugliflozin behandelt wurden, hatten eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie als jüngere Patienten. STEGLUJAN[®] hat wahrscheinlich bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine geringere Wirksamkeit-

Herzinsuffizienz

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association) Klasse I–II vor. Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Ertugliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III–IV vor.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von STEGLUJAN[®] bei Schwangeren vor. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Ertugliflozin bei Schwangeren vor. Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien kann Ertugliflozin die Entwicklung und Reifung der Nieren beeinflussen. Deshalb sollte STEGLUJAN[®] während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die in STEGLUJAN[®] enthaltenen Einzelwirkstoffe in die Muttermilch übergehen oder ob diese Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder oder auf die Milchbildung haben. Es wurden keine Studien bei laktierenden Tieren mit der in STEGLUJAN[®] enthaltenen Wirkstoffkombination durchgeführt. Ertugliflozin und Sitagliptin gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Ertugliflozin hatte Auswirkungen auf deren Nachkommen. Bei juvenilen Ratten wurden pharmakologisch vermittelte Auswirkungen beobachtet. Da die Reifung der Nieren beim Menschen in der Gebärmutter und während der ersten zwei Lebensjahre bei möglicher Exposition durch das Stillen stattfindet, kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. STEGLUJAN[®] sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von STEGLUJAN[®] auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Ertugliflozin oder Sitagliptin auf die Fertilität beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

STEGLUJAN[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass unter Sitagliptin über Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurde. Zudem sollten die Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Anwendung von STEGLUJAN[®] in Kombination mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum das Risiko für eine Hypoglykämie besteht und das Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie wie z. B. orthostatischer Schwindel erhöht ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit / Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

2 Jahre – Keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente [1-3].

Die in Abschnitt 3.4.1 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) STEGLUJAN[®] [2]. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) STEGLUJAN[®] hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) STEGLUJAN[®] ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). EMA/86941/2018: Assessment report: Steglujan (Ertugliflozin/Sitagliptin). 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004313/WC500246994.pdf. [Zugriff am: 06.04.2018]
2. Merck Sharp & Dohme Ltd. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels STEGLUJAN (Ertugliflozin/Sitagliptin). Stand der Information: März. 2018.
3. Merck Sharp & Dohme Ltd. ERTUGLIFLOZIN/SITAGLIPTIN FIXED-DOSE COMBINATION RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) VERSION 1.3. 2018.