Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ertugliflozin (STEGLATRO®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in der Monotherapie

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

Stand: 01.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **7**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 86

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Prävalenz des T2DM in der GKV auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten 39
Tabelle 3-2: Anzahl gesetzlich krankenversicherter Patienten mit T2DM (2009 bis 2026) 40
Tabelle 3-3: Bundesweite Inzidenzen (in %) des T2DM für die Jahre 2012 bis 2014, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen (in Jahren) 41
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 42
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 43
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 53
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 55
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 57
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 59
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 61
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 62
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 62
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 63
Tabelle 3-14: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung 76
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. 85

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. 15
Abbildung 3-2: Basistherapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus..... 21
Abbildung 3-3: Algorithmus Medikamentöse Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. 22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation
AkdÄ	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease (arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung)
BMI	Body Mass Index
CANVAS	Canagliflozin cardiovascular assessment study
CAROLINA	Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimepiride in Type 2 Diabetes
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutschen Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGKL	Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft
DKA	Diabetische Ketoazidose
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
e-GFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes

Abkürzung	**Bedeutung**
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease (terminales Nierenversagen)
EU	Europäische Union
FDA	Food an Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde)
FFA	Free Fatty Acids (Fettsäurespiegel)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1-RA	Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist
GPG	Gelegenheits-Plasmaglukose
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HHF	Hospitalization for heart failure (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz)
IDF	Internationale Diabetes Föderation
IFG	Impaired fasting glucose (abnormale Nüchternglukose)
IGT	Impaired glucose tolerance (abnormale Glukosetoleranz)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kcal	Kilokalorie
LADA	Latent autoimmune diabetes in adults (latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen)
MACE	Major cardiovascular event (schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis)
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
NPG	Nüchtern-Plasmaglukose
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OATP	organische Anionen-transportierende Polypeptide
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PSUR	Periodic Safety Update Reports
RAS	Renin-Angiotensin-System
RMP	Risikomanagement-Plan

Abkürzung	**Bedeutung**
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium glucose cotransporter-2 (Natrium-Glucose-Co-Transporter 2)
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UACR	Urinäre Albumin/ Kreatinin Ratio
UDP	Uridindiphosphat
UGT	UDP-Glucuronosyltransferasen
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VERTIS CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type-2-Diabetes-Mellitus Participants With Vascular Disease
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Am 14. Dezember 2018 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV statt (Vorgangsnummer 2018-B-215 und 2018-B-216). Gegenstand des Beratungsgesprächs war die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet „STEGLATRO® bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ 2

Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes“

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 14. Februar 2019 festgehalten [1].

Im Zuge des Beratungsgesprächs vom 25. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-234, [2]) kam es zu einer Änderung der zVT und einer damit verbundenen Änderung der Teilpopulationen. Diese lautet nun wie folgt:

a1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

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

−Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),

−Metformin+Sitagliptin,

−Metformin+Empagliflozin,

−Metformin+Liraglutid

a2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

−Metformin+Empagliflozin, *oder*

−Metformin+Liraglutid *oder*

−Metformin+Dapagliflozin

b1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

−Metformin+Empagliflozin+Sitagliptin, *oder*

−Metformin+Empagliflozin+Liraglutid

b2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

−Metformin+Empagliflozin+Liraglutid, *oder*

−Metformin+Dapagliflozin+Liraglutid

c1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

−Humaninsulin+Metformin

c2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

−Humaninsulin+Metformin+Empagliflozin, *oder*

−Humaninsulin+Metformin+Dapagliflozin, *oder*

−Humaninsulin+Metformin+Liraglutid

d1) für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

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

d2) für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

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

Die Struktur des Dossiers wurde auf Basis der ursprünglichen zVT aufgebaut. Die Änderung der zVT im Dossier war nicht mehr umsetzbar aufgrund der kurzen Zeit zwischen der Änderung

der zVT und dem Datum der Dossiereinreichung. Daher beruht die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ertugliflozin auf der ursprünglich vergebenen zVT und dem damit einhergehenden Dossieraufbau. Unabhängig davon stellen die mit dem Dossier eingereichten Daten aus Sicht von MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) auch für die vom G-BA neu formulierten Teilpopulationen die bestverfügbare und klinisch relevante Evidenz dar.

Das vorliegende Modul 3A bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Monotherapie bei Patienten, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.
Als zVT für eine Ertugliflozin Monotherapie wurde vom G-BA (Vorgangsnummer 2018-B-215 und 2018-B-216) am 14. Februar 2019 Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt [1].

MSD folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand am 14. Dezember 2018 statt (Beratungsanforderungen 2018-B-215 und 2018-B-216). Die finale Niederschrift stammt vom 14. Februar 2019.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Ertugliflozin Monotherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) bestimmt [1].

MSD folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Struktur des Dossiers wurde auf Basis der ursprünglichen zVT aufgebaut. Die Änderung der zVT im Dossier war nicht mehr umsetzbar aufgrund der kurzen Zeit zwischen der Änderung der zVT am 25. Oktober 2021 und dem Datum der Dossiereinreichung. Daher beruht die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ertugliflozin auf der ursprünglich vergebenen zVT und dem damit einhergehenden Dossieraufbau. Unabhängig davon stellen die mit dem Dossier eingereichten Daten aus Sicht von MSD auch für die vom G-BA neu formulierten Teilpopulationen die bestverfügbare und klinisch relevante Evidenz dar.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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.

Grundlage ist die Niederschrift des Beratungsgespräch vom 14. Dezember 2018 [1].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2018-B-215 und 2018-B-216.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-234.

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.

Typ-2-Diabetes mellitus: Definition und Epidemiologie

Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder meist beides [1]. Der Typ-2-Diabetes (T2DM) wird allgemein definiert als eine „chronische, sehr heterogene, multifaktorielle, progrediente Erkrankung, die u. a. durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und durch qualitative und quantitative Insulinsekretionsstörungen charakterisiert ist" [2]. Diese Defekte können unterschiedliche Ausprägungen haben. So kann sich der T2DM von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem weitgehenden sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken, außerdem ist er häufig mit anderen Erkrankungen (z. B. dem Metabolischen Syndrom) assoziiert [1].
Weltweit gehört Diabetes zu den zehn häufigsten Todesursachen. Die Lebenserwartung von Diabetikern ist um etwa 5 bis 6 Jahre verkürzt. Zumeist sterben die Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen [3]. In den letzten Jahren wurde zwar in einigen Ländern ein erheblicher Rückgang der diabetesbedingten Gesamt- und kardiovaskulären Sterblichkeit beobachtet, dennoch ist das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes immer noch deutlich höher als bei nicht an Diabetes erkrankten Personen [4; 5]. Die Internationale Diabetes Föderation (IDF) hat für das Jahr 2020 errechnet, dass in Europa 8,5 % aller Todesfälle durch einen Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) bedingt waren [6].

In Deutschland leben zurzeit rund sieben Millionen Menschen mit Diabetes mellitus, die meisten davon sind an einem T2DM erkrankt. Jährlich werden rund 500.000 Menschen neu diagnostiziert [7]. Aktuelle Schätzungen der Anzahl von Menschen mit T2DM bis 2040 in Deutschland gehen unter Berücksichtigung einer erwarteten Veränderung sowohl der Alterspyramide als auch des Verlaufs der Erkrankung hinsichtlich Inzidenz und Mortalität von 10,7-12,3 Mio. Erwachsenen aus [8].

Ätiologie und Pathophysiologie

Es existieren zahlreiche bekannte manifestationsfördernde Faktoren des T2DM, die den Kategorien beeinflussbar und nicht beeinflussbar zugeordnet werden können. Als beeinflussbar gelten Faktoren wie Übergewicht, Fettleber, energiereiche, ballaststoffarme Ernährung, starker Zuckerkonsum, körperliche Inaktivität, Rauchen sowie übermäßiger Alkoholgenuss. Wichtige nicht beeinflussbare Aspekte sind ein höheres Lebensalter, männliches Geschlecht oder eine positive Familienanamnese [2].

Bei Gesunden führt die erhöhte Plasmaglukosekonzentration nach einer Mahlzeit zu einer gesteigerten Insulinfreisetzung aus den pankreatischen Beta-Zellen, die Glukagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen wird inhibiert. Diese Prozesse werden über ein komplexes Zusammenspiel von Glukose, Hormonen, Inkretinen, Aminosäuren und neuronalen Signalen u. a. reguliert [9]. Die Hyperinsulinämie und die Hyperglykämie bewirken eine erhöhte Aufnahme von Glukose in der Leber und in der Peripherie, sowie eine Hemmung der endogenen Glukoseproduktion. In der Peripherie wird Glukose überwiegend in das Muskelgewebe aufgenommen, lediglich 4 bis 5 % wird in den Adipozyten verstoffwechselt. Dennoch spielt das Fettgewebe eine sehr wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase. Insulin ist ein stark wirksamer Hemmer der Lipolyse, kleinste Erhöhungen der Plasmainsulinkonzentration gehen mit einer erheblichen Reduktion der Fettsäurespiegel (free fatty acids, FFA) einher. Die Reduktion der plasmatischen FFA Konzentration bewirkt wiederum eine erhöhte Glukoseaufnahme in der Muskulatur und trägt zu einer Hemmung der endogenen Glukosesynthese bei [10]. Damit ist die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase das Ergebnis einer normalen Insulinsekretion in der pankreatischen Beta-Zelle und einer normalen Insulinempfindlichkeit in der Peripherie, die zu einer erhöhten Glukoseaufnahme infolge der Hyperinsulinämie bzw. der Hyperglykämie führt. Deren kombinierten Auswirkungen auf die Glukoseverwertung beruhen auf drei eng miteinander gekoppelten Mechanismen: (i) Suppression der endogenen (überwiegend hepatischen) Glukoseproduktion, (ii) erhöhte Glukoseaufnahme in der Leber und (iii) erhöhte Glukoseaufnahme in der Peripherie (überwiegend in der Muskulatur) [10].

Eine Insulinresistenz herrscht, wenn die biologischen Effekte von Insulin unzureichend sind für ein störungsfreies Funktionieren dieser Mechanismen. Sie geht mit einer reduzierten Glukoseaufnahme in der Peripherie einher, allem voran im Muskelgewebe. Gleichzeitig führt eine inadäquate Reaktion der Leber auf die Hyperinsulinämie zu einer uneingeschränkten Fortsetzung der endogenen Glukoseproduktion und damit zu einer weiteren Erhöhung der Hyperglykämie [11; 12]. Eine gesteigerte Lipolyse mit erhöhten Fettsäurespiegeln und die Akkumulation von intermediären Lipidmetaboliten trägt zu einer weiteren Erhöhung der Glukosefreisetzung, zur Herabsetzung der Glukoseaufnahme in der Peripherie und schließlich zur Beeinträchtigung der Beta-Zellfunktion bei. Zunächst vermag zwar die pankreatische Beta-Zellfunktion durch eine kompensatorisch erhöhte Insulinsekretion normale Plasmaglukosespiegel aufrechtzuerhalten, dennoch ist ihre Funktion bereits in diesem Stadium beeinträchtigt. Im Zuge einer gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion und bei bestehender Insulinresistenz wird sie sich im weiteren Verlauf zunehmend verschlechtern. Darüber hinaus verstärken zentrale Mechanismen einer hypothalamischen Insulinresistenz die inadäquate Hemmung der Glukosesynthese bei erhöhten Glukosespiegeln. Auch die renale tubuläre Glukoserückresorption ist trotz der Hyperglykämie bei Patienten mit T2DM erhöht. All diese pathophysiologischen Mechanismen sind bei der Behandlung der Hyperglykämie zu berücksichtigen [9; 10]. 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 venöse Plasmaglukose als auch für das glykosylierte Hämoglobin A1c (HbA1c), das eine gute Abbildung der mittleren Plasmaglukosewerte der letzten 8 bis 12 Wochen liefert. Geräte zur Selbstmessung (sog. Point of care testing-Systeme) müssen erfolgreich an externer Qualitätssicherung teilnehmen, sonst sind sie für die Diagnostik ungeeignet. Aus praktischen Gründen empfiehlt die Kommission Labordiagnostik der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) eine gleichzeitige Messung von Glukose und HbA1c-Wert, da sich diese Parameter ergänzen (s. Abbildung 3-1) [1].

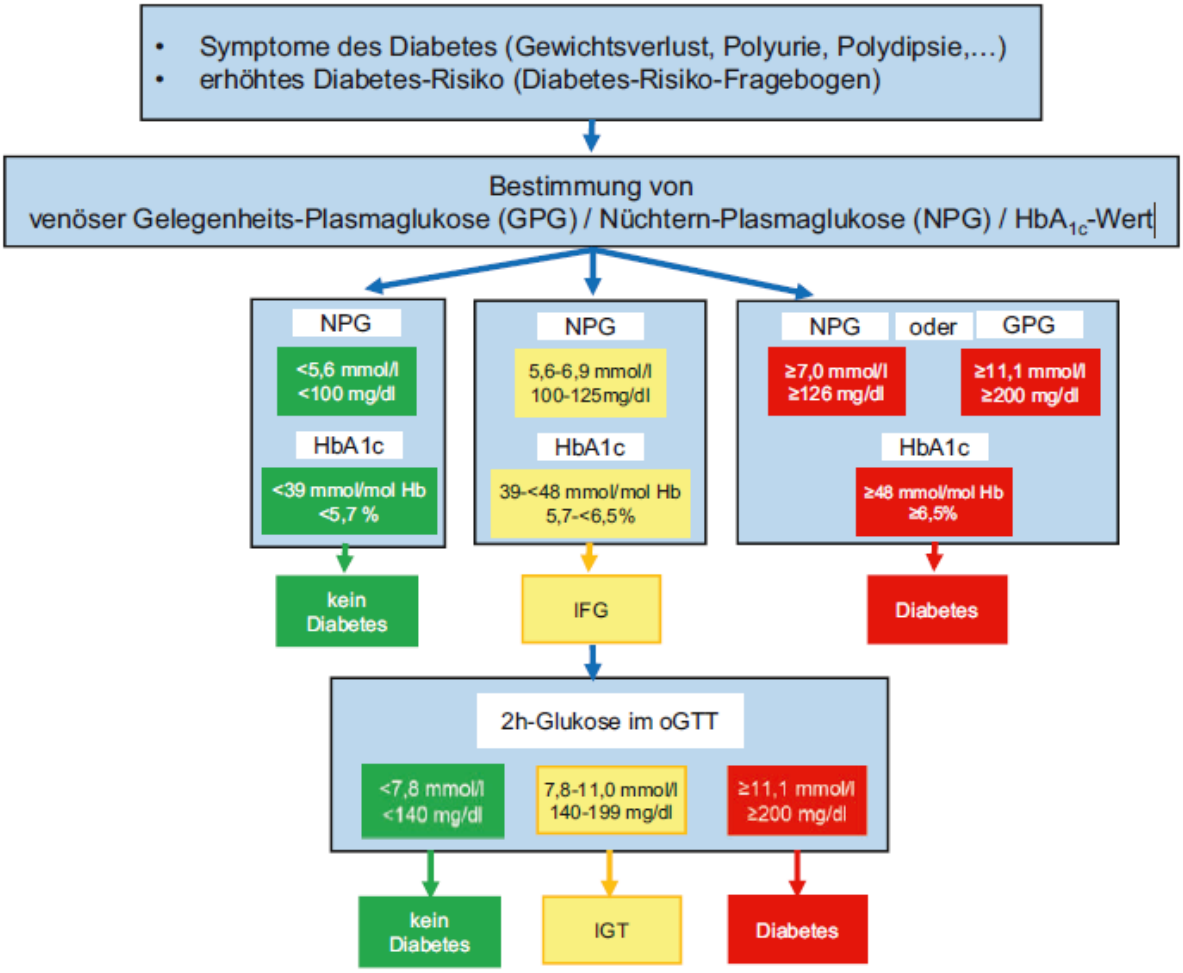

Abbildung 3-1: Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Modifiziert nach [1].
GPG: Gelegenheits-Plasmaglukose; HbA1c: Hämoglobin A1c; IFG: impaired fasting glucose (abnormale Nüchternglukose); IGT: impaired glucose tolerance (abnormale Glukosetoleranz);NPG: Nüchtern-Plasmaglukose; oGTT: (oraler Glukosetoleranztest)

Sind Plasmaglukose- und HbA1c-Wert pathologisch erhöht, so muss keine andere Bestimmung erfolgen. Dies bedeutet eine Gelegenheits-Plasmaglukose (GPG) von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) bzw. eine Nüchtern-Plasmaglukose (NPG) von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) bei einem HbA1c-Wert ≥ 6,5 % (48 mmol/mol Hämoglobin (Hb)). Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen sollte ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) erfolgen. In der Praxis kann auch eine Wiederholung der Plasmaglukose- und HbA1c-Messung vor einem oGTT erfolgen. Ein oGTT-2-Stunden-Wert im venösen Plasma < 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl) schließt einen T2DM aus, ≥ 11,1mmol/l (≥ 200 mg/dl) bestätigt die Diagnose. Eine wiederholte Messung soll zeitnah erfolgen, d. h. innerhalb von 2 Wochen. Nüchtern Plasmaglukosewerte unter 5,6 mmol/l (< 100 mg/dl) bei einem HbA1c Wert < 5,7 % (< 38 mmol/mol Hb) schließen einen T2DM aus [1].

Krankheitsverlauf und Komplikationen

Im frühen Stadium der Erkrankung verläuft der T2DM meist unspezifisch, weshalb die Erkrankung oftmals über einen längeren Zeitraum unentdeckt bleibt. Daher ist auch die Dauer der Erkrankung nur sehr selten eindeutig bestimmbar, weswegen man von der klinisch bekannten Diabetesdauer spricht. So muss auch bei der Erstdiagnose eines T2DM bei etwa einem Drittel der Patienten bereits mit diabetischen mikro- und makroangiopathischen sowie neurologischen Folgeerkrankungen gerechnet werden.

Klinisch äußert sich die diabetesspezifische Mikroangiopathie insbesondere in Form der diabetischen Retinopathie, die mit Abstand häufigste mikrovaskuläre Komplikation und die häufigste Ursache der vermeidbaren Erblindung im Erwachsenenalter. Sie ist mit einem erhöhten Risiko weiterer Komplikationen, vor allem der Makroangiopathie (Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz) assoziiert [9; 13].

Eine weitere häufige Manifestation einer diabetischen Mikroangiopathie ist die diabetische Neuropathie, die sensorische und motorische Störungen umfassen kann. Etwa jeder dritte Diabetiker ist von einer distal-symmetrischen Polyneuropathie betroffen, die unter Ausbildung von einerseits teils quälenden neuropathischen Schmerzen und andererseits schmerzlosen Fußulzera mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Sie ist eine entscheidenden Mitursache des diabetischen Fußsyndroms, ein besonderes Problem unter den Komplikationen des Diabetes, das dazu führt, dass bei bis zu 15 % aller Menschen mit T2DM im Laufe des Lebens eine Amputation durchgeführt werden muss [9].

Die diabetische Nephropathie, eine ebenfalls schwerwiegende mikrovaskuläre Komplikation des T2DM ist die häufigste Ursache des terminalen Nierenversagen in industrialisierten Gesellschaften. Bis zu 50 % der Fälle gehen darauf zurück [14]. Insbesondere in Begleitung einer Hypertonie ist die diabetische Nephropathie ein wichtiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei diesen Patienten – die meisten versterben an einer kardiovaskulären Komplikation, bevor sie das Stadium eines terminalen Nierenversagens

erreichen [15]. Strategien, eine Progression der Niereninsuffizienz zu hemmen erweisen sich daher als günstig hinsichtlich einer Reduktion sowohl der kardiovaskulären Sterblichkeit als auch der Entwicklung eines terminalen Nierenversagens (End Stage Renal Disease, ESRD) [16]. Durch intensive Blutzuckerkontrolle, Lebensstilinterventionen und Anwendung von Renin-Angiotensin-System (RAS) Inhibitoren gelang zwar in den letzten Jahrzehnten eine Reduktion der kardiovaskulären Komplikationen, die Progressionsrate einer diabetischen Nephropathie in Richtung terminalen Nierenversagens blieb jedoch nahezu unverändert: jährlich entwickeln 25 aus 10.000 Personen mit Diabetes ein ESRD. Die damit einhergehenden Komplikationen, Komorbiditäten, Polymedikation und schließlich die Nierenersatztherapie stellen eine enorme Belastung der Gesundheitssysteme dar [17].

Zu den klinischen Manifestationen der diabetesassoziierten Makroangiopathie zählen Angina pectoris und Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacken (TIA) und Schlaganfall sowie periphere arterielle Durchblutungsstörungen. Menschen mit Diabetes entwickeln häufiger und früher arteriosklerotische Gefäßveränderungen als Nichtdiabetiker. Die DDG weist auf ein zwei- bis vierfach, bei Frauen sogar bis auf ein sechsfach erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei einem Diabetes mellitus hin [9; 18].

Kardiovaskuläre Erkrankungen machen die Haupttodesursache bei diesen Patienten aus. Diabetiker nach dem 50. Lebensjahr haben ein ähnlich hohes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall wie Nichtdiabetiker nach einem Herzinfarkt. Man spricht von einem Hochrisikoäquivalent. Das hohe Risiko erklärt sich zum Teil durch die enge Assoziation von Hyperglykämie mit anderen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Dazu gehören Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Hyperurikämie und ganz besonders Übergewicht und Adipositas – meist im Rahmen eines sog. metabolischen Syndroms – allesamt wichtige Manifestations- oder Risikofaktoren für einen Typ-2-Diabetes [9]. Der Stellenwert der Hyperglykämie ist in diesem Kontext eher niedrig. In der Vergangenheit vermochten Interventionen, die allein auf die Blutzuckersenkung gezielt haben, weder das kardiovaskuläre Risiko noch die Sterblichkeit signifikant zu reduzieren. In Studien wie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) und Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) dauerte es 10 Jahre, bevor ein kardiovaskulärer Nutzen infolge einer verbesserten glykämischen Kontrolle entstehen konnte [19; 20]. Eine multifaktorielle Intervention dagegen vermag sowohl das kardiovaskuläre Risiko als auch die Sterblichkeit von Patienten mit T2DM zu reduzieren, wobei Blutdruck- und Lipidsenkung einen höheren Stellenwert als die Blutzuckerkontrolle gezeigt haben [21].

In den letzten Jahrzehnten trat die Herzinsuffizienz als eine wichtige Komplikation und häufige Komorbidität bei Patienten mit Diabetes in den Vordergrund. Eine Myokarddysfunktion bei Patienten die zwar Diabetes, jedoch keine koronare Herzerkrankung hatten, war bereits 1972 von Rubler und Kollegen beschrieben worden. Lange wurde jedoch die klinische Manifestation einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes - samt prognostischer Implikationen - von Kardiologen und Diabetologen gleichermaßen unterschätzt [18; 22; 23]. Dabei belegen epidemiologische Daten eine Herzinsuffizienzrate von 25-30/1.000 Patientenjahre bzw. eine

Inzidenz von 10 % bis 12 % über drei Jahre [24; 25]. Damit ist die Herzinsuffizienz die zweithäufigste kardiovaskuläre Ursache eines Arztbesuches bei Patienten mit T2DM, nach der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und vor Angina pectoris oder Myokardinfarkt. Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes haben eine deutlich höhere Mortalität als Patienten ohne Diabetes. Bis zu 50 % versterben innerhalb von drei Jahren [26]. Auch das Risiko einer Hospitalisierung ist bei diesen Patienten erhöht. Eine Risikoreduktion für die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um ca. 30 %, so wie sie unter Einsatz von Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(sodium glucose cotransporter-2, SGLT-2) -Inhibitoren bei Patienten mit T2DM in großen klinischen Studien erreicht wurde, gewinnt in Anbetracht dieser Daten eine besondere Bedeutung [27].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der T2DM schwerwiegende Beeinträchtigungen der Pumpfunktion (Herzinsuffizienz), des Leitungssystems (Arteriosklerose) und der Filterfunktion (diabetische Nierenerkrankung) hervorruft [28]. Der konsequente Schwerpunkt auf eine umfassende Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren in Leitlinien und Therapieempfehlungen über die letzten Jahrzehnte hat dazu geführt, dass wichtige Erfolge hinsichtlich der Reduktion arteriosklerotischer Komplikationen verzeichnet werden konnten. Darüber hinaus haben die Ergebnisse großer randomisierter klinischer Studien, untermauert von mechanistischen Untersuchungen, in den letzten Jahren die Hoffnung auf eine kardio-renale Protektion mittels SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit T2DM aufkommen lassen.

Charakterisierung der Zielpopulation für Ertugliflozin zur Behandlung des T2DM

Entsprechend der Fachinformation ist die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

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

Das vorliegende Modul bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Therapieziele für Patienten mit T2DM in Deutschland

Zu den wichtigen allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen von Patienten mit T2DM zählen neben der Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität die Kompetenzsteigerung der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung und ihren Komplikationen, die Verminderung eines Krankheitsstigmas, die Risikoreduktion für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen, die Vermeidung bzw. Behandlung von Folge- und Begleitkrankheiten, die Minimierung der vermeidbaren Therapienebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, Gewichtszunahme) und der Belastungen durch komplexe Therapien, die Senkung der Morbidität und Mortalität durch eine adäquate Diagnostik und der Einsatz von im Nutzen belegten Therapien und nicht zuletzt die Behandlungszufriedenheit und die Förderung der Therapieadhärenz [2; 29]. Diese allgemeinen Behandlungsziele gilt es, abzuwägen und unter Berücksichtigung von Kontextfaktoren individuell zu priorisieren. Dabei wird in der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) T2DM aus dem Jahr 2021, in Übereinstimmung mit Therapieempfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften (DDG, American Diabetes Association (ADA) und European Association for the Study of Diabetes (EASD)) eine partizipative Entscheidungsfindung als anzustrebende Form der Interaktion zwischen Ärzten und Patienten hervorgehoben [2; 29; 30]. Beispiele von wichtigen Kontextfaktoren sind neben Alter und Lebenserwartung Komorbiditäten, Patientenpräferenzen bzw. Auswirkung der Therapie auf die Lebensqualität (z. B. Injektionstherapie statt oraler Medikation), Wertvorstellungen und Lebenssituation der/des Betroffenen sowie individuelle Kompetenzen und Barrieren (z. B. kognitive Fähigkeiten). Ihre Berücksichtigung trägt erheblich dazu bei realistische individuelle Therapieziele zu wählen, bestmöglich angepasst an die Lebenssituation und an die Bedürfnisse der/des Erkrankten. Im Laufe der Zeit ändern sich diese Faktoren. Entsprechend sind die individuellen Therapieziele kontinuierlich im Erkrankungsverlauf zu überprüfen und ggf. anzupassen [2; 29].

Sehr viele Menschen mit T2DM weisen neben der chronischen Hyperglykämie weitere erhebliche vaskuläre Risikofaktoren auf. Lipidstoffwechselstörungen, eine arterielle Hypertonie oder eine Adipositas sind im Rahmen eines metabolischen Syndroms häufig und beeinflussen maßgeblich den Verlauf der Diabetes-Erkrankung und deren Komplikationen. Deren Behandlung wiederum trägt dazu bei, kardiovaskuläre und renale Ereignisse zu reduzieren. Es ist daher überaus wichtig, im Rahmen einer Behandlung des T2DM auch (u. a.) für folgende Parameter individualisierte Ziele gemeinsam zu vereinbaren und Therapiestrategien zu erarbeiten (starke Positiv-Empfehlung) [29]:

- Glukosestoffwechsel;
- Lipide;
- Körpergewicht;
- Blutdruck.

Bezogen auf den Glukosestoffwechsel hat der HbA1c-Wert einen besonderen Stellenwert. Hierzu gibt die NVL folgende Empfehlung aus: Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c vereinbart werden (Starke Positiv-Empfehlung**)** [29]. Führende Fachgesellschaften (DDG, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), sowie die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)) sprechen sich für eine möglichst normnahe Einstellung aus, bevorzugt in einem HbA1c-Zielkorridor von 6,5-7,5 % (48-58 mmol/mol Hb). Welcher Zielwert individuell angestrebt wird, hängt dabei von zahlreichen Faktoren ab. Bei multimorbiden älteren Menschen und/oder Menschen mit stark eingeschränkter Lebenserwartung können höhere HbA1c-Werte < 8,0 % (< 64 mmol/mol Hb), seltener < 8,5 % (< 69 mmol/mol Hb) angemessen sein. Beim Einsatz antidiabetischer Medikationen ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko sind auch niedrigere HbA1c-Wert-Ziele möglich. Weitere Faktoren wie körperlicher Zustand, Begleiterkrankungen und -medikation, Belastung durch die Therapie oder mögliche unerwünschte Wirkungen, Dauer der Erkrankung, Therapieadhärenz und Therapiestufe bzw. notwendige Eskalation sind ebenfalls individuell zu berücksichtigen und abzuwägen, wie auch der Wunsch der Patienten. So sind bei Komorbiditäten mit entsprechender Komedikation bzw. hoher Belastung durch die Therapie eher hohe Zielwerte angemessen, ebenso bei geringen funktionellen und kognitiven Fähigkeiten bzw. wenn die Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung eingeschränkt sind. Diese Faktoren sind jedoch unbedingt im Gesamtkontext zu betrachten. So führen geringe funktionelle und kognitive Fähigkeiten nicht automatisch zu der Wahl eines höheren HbA1c-Zielbereichs, wenn Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung gegeben sind. Wichtig ist auch hier die wiederholte Prüfung und Evaluation der Behandlungsziele und der Therapiestrategie im Laufe der Zeit.

Therapie des Typ-2-Diabetes

Die Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen. Dazu zählen Schulung und Training des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen sowie Stressbewältigungsstrategien (s. Abbildung 3-2) [29]. Ein wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (das Rauchen einzustellen, diabetesgerechte Ernährung, körperliche Aktivität und Bewegung, Gewichtsreduktion und Einschränkung des Alkoholkonsums). Diese Maßnahmen vermögen sowohl dem Entstehen eines Typ-2-Diabetes vorzubeugen als auch, im Verlauf, eine komplexe Pharmakotherapie zu reduzieren bzw. das Auftreten und die Progression diabetischer Komplikationen hinauszuzögern und stellen daher die Grundlage einer jeden Behandlung des Typ-2-Diabetes dar. Sie sind jedoch in bis zu 80% der Fälle allein nicht ausreichend, so dass eine Indikation zur medikamentösen Therapie oft gegeben ist [31].

Abbildung 3-2: Basistherapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Modifiziert nach [2].

Ist eine medikamentöse Intervention erforderlich, so sind für die Wahl der geeigneten Therapiestrategie die gemeinsam priorisierten Therapieziele sowie die Wahrscheinlichkeit aufgrund der persönlichen Krankheitsfaktoren von einer bestimmten Therapie zu profitieren ausschlaggebend. Auf Grundlage der derzeit vorliegenden Evidenz eröffnen sich dabei prinzipiell zwei Wege [29]:

- Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes primär durch die Kontrolle des HbA1c als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung;
- primäre Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines speziell kardiovaskulären und renalen Ereignisses durch die Gabe von Medikamenten, die diese Endpunkte reduzieren (s. Abbildung 3-2).

Die an der Entstehung der NVL beteiligten Fachgesellschaften: DDG, DGIM, DGK, DGfN, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), sowie Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP) geben gemeinsam folgende Empfehlung aus (starke Positiv-Empfehlung): Ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

- unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele und
- nach Ausschöpfung der nichtmedikamentösen Basistherapie

eine medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels indiziert, soll der nachfolgend abgebildete Therapie-Algorithmus angewendet werden [29].

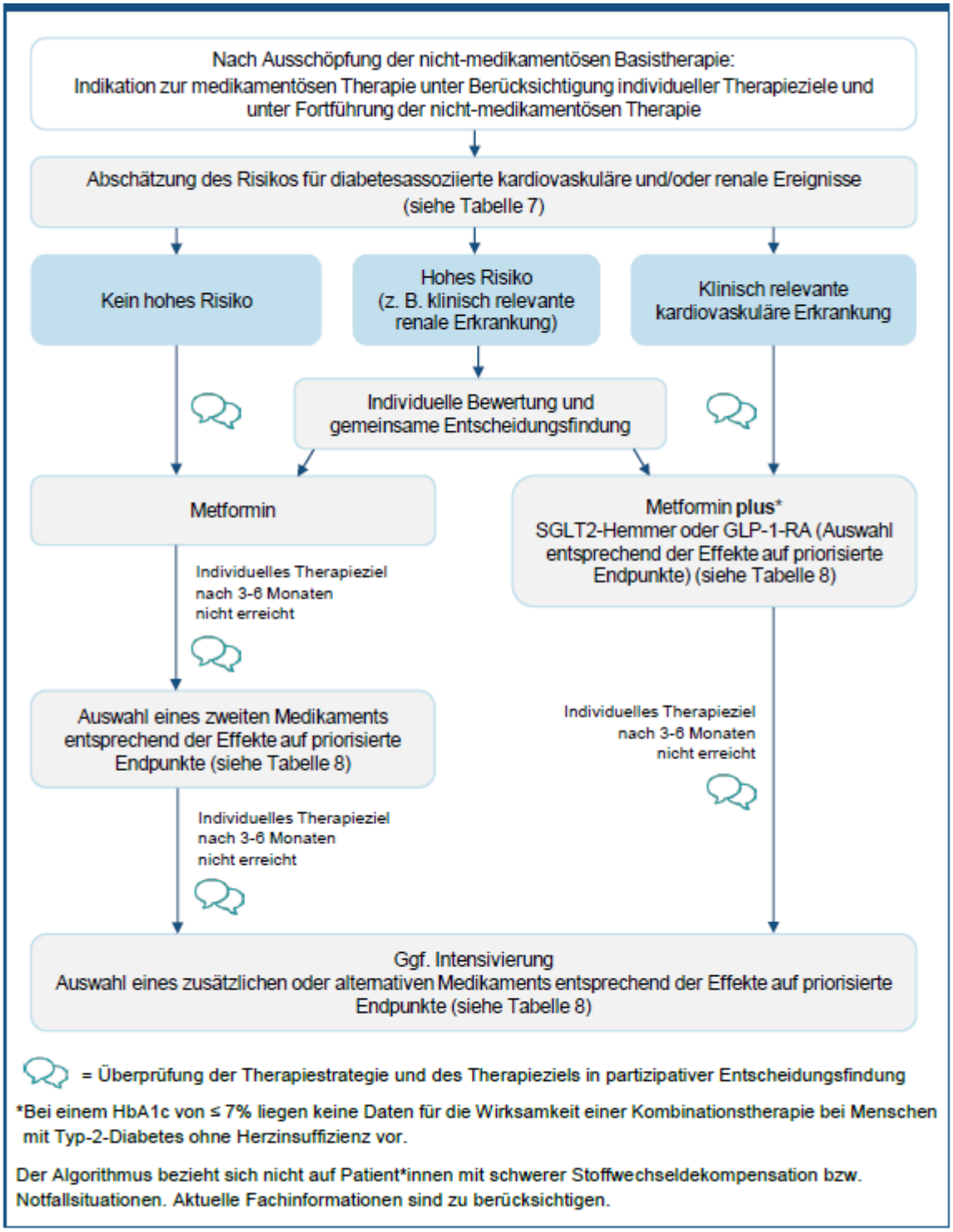

Abbildung 3-3: Algorithmus Medikamentöse Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Modifiziert nach [29].

Im Einklang mit nationalen und internationalen Therapieempfehlungen wird dem individuellen kardiovaskulären und renalen Risikoprofil ein sehr hoher Stellenwert beigemessen. Entsprechend sieht der Algorithmus vor, dass Menschen mit Diabetes und einer klinisch

relevanten kardiovaskulären Erkrankung eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor oder einem Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA) angeboten wird, wenn sie nach Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen dazu bereit sind. Liegen mehrere Risikofaktoren für das Auftreten eines renalen oder kardiovaskulären Ereignisses vor, so gibt es Gründe für eine primär HbA1c-orientierte Strategie, wie auch für eine sofortige Kombinationstherapie. Eine kritische individuelle Beurteilung und die partizipative Entscheidung auf Basis der verfügbaren Daten wird hier empfohlen. Für Betroffene wiederum, bei denen die Kontrolle des Glukosestoffwechsels im Vordergrund steht, empfiehlt der Algorithmus wie bisher zunächst eine Monotherapie mit Metformin.

Dieser Therapiealgorithmus trägt den Effekten zweier Wirkstoffgruppen, SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA, Rechnung, so wie sie von der aktuellen Datenlage untermauert werden – allem voran durch Ergebnisse aktueller kardiovaskulärer Endpunktstudien.

Bei Patienten mit einer klinischen kardiovaskulären Erkrankung haben Metaanalysen überzeugende Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion relevanter Endpunkte gezeigt. Primär untersucht wurden schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (major cardiovascular event, MACE) zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall. Besonders konsistent waren in den Studien mit SGLT-2-Hemmern die Ergebnisse bezogen auf die Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Hier konnte mit allen untersuchten Substanzen (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin und Ertugliflozin) eine Risikoreduktion in einem vergleichbaren Umfang erreicht werden, mit einem I^2-Wert als Maß für die Heterogenität gleich 0 [27].

Einige Studien haben teilweise auch Patienten mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren eingeschlossen, jedoch noch ohne eine manifeste Erkrankung. Hier waren die Effekte weniger ausgeprägt, weniger konsistent und betrafen weniger Endpunkte [29]. Gleiches gilt für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Menschen ohne relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden in solchen kardiovaskulären oder renalen Endpunktstudien nicht eingeschlossen. Bei diesen Patienten erachtet die Leitliniengruppe die Wahrscheinlichkeit, ein kardiovaskuläres oder renales Ereignis über die Dauer der Studie zu entwickeln für gering. Entsprechend gering kann der Vorteil hinsichtlich einer Risikoreduktion durch eine sofortige Kombination sein. Auch wurden in sämtlichen Endpunktstudien Patienten eingeschlossen, die bereits medikamentös vorbehandelt waren. Inwiefern die Ergebnisse auf therapienaive Patienten übertragen werden können, ist unklar [29].

Symptomatische Zustände, schwere Stoffwechselentgleisung (z. B. hohe Glukosewerte, hyperosmolare oder ketoazidotische Entgleisung, Koma), schwere Herzinsuffizienz und chronische Niereninsuffizienz ab Stadium 4 sind nicht im Algorithmus erfasst. Liegen bei Diagnosestellung die HbA1c-Werte deutlich außerhalb des individuellen Zielbereichs (z. B. > 1,5 % über dem Zielbereich), so ist eine initiale Pharmakotherapie, ggf. auch unter Verwendung von Mehrfachkombinationen einschließlich Insulin, gerechtfertigt. Nach HbA1c-Zielwerterreichung soll die Therapie in individuell vereinbarten Intervallen adjustiert werden. Ein initialer oder frühzeitiger Einsatz einer Insulintherapie kann außerdem bei Menschen mit einem schweren Insulindefizit notwendig sein [2; 29].

Pharmakologische Therapie des T2DM

Für die medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels stehen orale Antidiabetika, subkutan (s.c.) zu verabreichende GLP-1-RA und Insuline zur Verfügung. Entsprechend des zuvor abgebildeten Therapiealgorithmus ist die Abschätzung des Risikos für diabetesassoziierte kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen ausschlaggebend für die Priorisierung eines der zwei Wege: Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes primär durch eine möglichst gute Blutzuckereinstellung (gemessen anhand des HbA1c-Wertes als Surrogatparameter) oder aber eine primäre Risikoreduktion für kardiovaskuläre und renale Ereignisse durch die Gabe von Medikamenten mit belegten Vorteilen in Endpunktstudien.

Darauf basierend kommt also eine stufenweise Intensivierung einer antidiabetischen Therapie in Betracht, mit dem Ziel, eine optimale Blutzuckerkontrolle zu erreichen oder eine Gabe von Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor bzw. einem GLP-1-RA zur kardiovaskulären bzw. renalen Risikoreduktion. Leitend bei der Wirkstoffwahl sind entsprechend der aktuellen NVL die Effekte auf folgende priorisierte klinische Outcomes:

- kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität
- mikrovaskuläre Endpunkte
- renale Ereignisse
- Hypoglykämierisiko,
- Auswirkung auf den HbA1c-Wert und auf das Körpergewicht

unter Berücksichtigung ausgesuchter Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte [29].

Seit der UKPDS gilt Metformin weltweit als das Antidiabetikum der ersten Wahl. Bei einem mittleren Follow-up von knapp 10 Jahren hatten die 342 übergewichtigen Teilnehmer unter einer intensivierten Therapie mit Metformin ein niedrigeres Risiko für diabetesbedingte Ereignisse, einen Diabetes-bedingten Tod bzw. Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu Patienten, die mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Chlorpropamid) oder Insulin behandelt wurden. Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff ging jedoch im Vergleich zu den Monosubstanzen mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher [32].

Therapieempfehlungen nationaler und internationaler Diabetesgesellschaften stimmen darin überein: wann immer möglich soll mit einer Therapie mit Metformin, in aufsteigender Dosierung begonnen werden [29; 30]. Zahlreiche Gründe sprechen dafür. Der Wirkmechanismus adressiert wichtige pathophysiologische Mechanismen der Erkrankung: die hepatische Glukoseproduktion wird gehemmt, die intestinale Glukoseresorption verzögert und die Insulinsensitivität in der Leber und peripheren Geweben verbessert. Metformin bewirkt eine effektive Senkung des HbA1c-Wertes um ca. 1 %, das Körpergewicht wird günstig beeinflusst, das Risiko für Hypoglykämien ist niedrig und es ist bis auf gastrointestinale Beschwerden, die sich mittels einer langsam aufsteigenden Dosierung reduzieren lassen, gut verträglich. In Deutschland steht Metformin an der Spitze der Verordnungen der oralen Antidiabetika [33].

Aufgrund des erhöhten Risikos einer (seltenen) Laktatazidose ist eine Gabe von Metformin bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [estimated Glomerular Filtration Rate, (e-GFR)] < 30 ml/min/1,73 m^2 kontraindiziert. Das Gleiche gilt für akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock sowie für Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie hervorrufen, wie dekompensierte Herzinsuffizienz, u. a. frischer Myokardinfarkt. Eine akute Intoxikation oder ein chronischer Alkoholabusus erhöhen ebenfalls das Risiko einer Laktatazidose [34].

Bei Kontraindikationen oder schlechter Verträglichkeit von Metformin (hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abdominalschmerzen) stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Deren Einsatz soll nach dem Patientenrisikoprofil (kardiorenale Risiken und Morbidität) und anderem patientenrelevanten Nutzen (Einfluss auf Körpergewicht, Hypoglykämiegefahr, metabolische Effekte, Nebenwirkungsprofil und klinische Endpunkte) erfolgen, unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen [29].

Limitationen bestehender Therapieoptionen und therapeutischer Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin bei Patienten, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist

Entsprechend der Fachinformation ist eine Therapie mit Ertugliflozin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert [35]

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

Für das vorliegende Modul legt der G-BA und stellt MSD eine Therapie mit Sulfonylharnstoff als zVT fest. Entsprechend sollen die Effekte der Sulfonylharnstoffe und von Ertugliflozin in der Monotherapie bezogen auf wichtige, in der aktuellen NVL priorisierte klinische Outcomes nachfolgend verglichen werden: kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, renale Ereignisse, Hypoglykämierisiko, Auswirkung auf den HbA1c-Wert und Körpergewicht sowie ausgesuchte Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte.

Allgemeines Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil

Sulfonylharnstoffe werden seit über 50 Jahren in der Therapie von T2DM eingesetzt[9]. Sie bewirken mittels einer Blockade der Kalium-Kanäle eine Erhöhung der Insulinfreisetzung aus den Granula der Beta-Zelle des Pankreas. Die Insulinsekretion wird unabhängig von der Glukosekonzentration stimuliert.
Die von Sulfonylharnstoffen bedingte glukoseunabhängige Freisetzung von Insulin kann Hypoglykämien verursachen. Patienten müssen deshalb bei Einsatz dieser Substanzen über

Hypoglykämiesymptome aufgeklärt und dazu geschult werden, Hypoglykämien zu erkennen und zu behandeln [9]. Zahlreiche Medikamente können die Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken oder vermindern, darunter auch solche, die Patienten mit T2DM und Begleiterkrankungen des metabolischen Syndroms häufig verschrieben werden. Die gleichzeitige Behandlung mit anderen oralen Antidiabetika und Insulin, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Inhibitoren und Beta-Rezeptorblockern (unter anderen) kann zu vermehrten Hypoglykämien als Ausdruck einer Wirkungsverstärkung führen. Dabei beeinträchtigen blutdrucksenkende Medikamente wie Betablocker, Clonidin oder Guanethidin die Wahrnehmung der Anzeichen einer Unterzuckerung [35]. Eine weitere unerwünschte Wirkung von Sulfonylharnstoffen ist die mit dieser Therapie assoziierte Gewichtszunahme.
Mit wenigen Ausnahmen sind Sulfonylharnstoffe bei nachlassender Nierenfunktion (e-GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) weitgehend kontraindiziert. Sulfonylharnstoffe verlieren im Krankheitsverlauf des T2DM schneller als andere orale Medikamente ihre Wirksamkeit, es kommt zum sogenannten „Sekundärversagen“, das durch eine Abnahme sowohl der Beta-Zellfunktion als auch der Beta-Zellmasse erklärt wird. All diese Aspekte tragen zu einer stetig rückläufigen Verordnung von Sulfonylharnstoffen über die letzten Jahrzehnte bei. Einst die meistverordnete Substanzgruppe in der Indikation T2DM, lagen sie 2014 unter der Verordnungshäufigkeit von Inkretinmimetika – neuen oralen Antidiabetika – ein Trend der sich zunehmend fortsetzt [2; 29; 36].

SGLT-2-Inhibitoren, die sogenannten Gliflozine, hemmen den Natrium-Glukose-Co-Transporter-2 im proximalen Tubulus der Niere. SGLT-2-Transporter sind für die Rückresorption von ca. 90 % der filtrierten Glukose verantwortlich. Bei Menschen mit T2DM werden diese Transporter stärker exprimiert als bei Gesunden, und zeigen eine erhöhte Aktivität, was die Hyperglykämie zusätzlich verstärkt. Die reversible, hochpotente, selektive Hemmung dieser Transporter durch die SGLT-2-Inhibitoren, bewirkt eine Reduktion der Glukoserückresorption, eine vermehrte urinäre Ausscheidung von Glukose ist die Folge [37; 38]. Die so entfernte Glukosemenge hängt von der Blutglukosekonzentration und der e-GFR ab und ist unabhängig von der Insulinsekretion und -empfindlichkeit. Mit der vermehrt ausgeschiedenen Glukose (bei Nierengesunden etwa 70 g/Tag) geht ein Verlust von Kalorien (etwa 280 Kilokalorien (kcal)/Tag) und eine osmotische Diurese mit Erhöhung der Harnmenge (etwa 375 ml/Tag) einher [39]. Damit tragen die SGLT-2-Inhibitoren zusätzlich zu der Blutzuckerkontrolle auch zu einer Gewichtsabnahme und einer Blutdrucksenkung bei. Zu den Mechanismen hinter den Vorteilen, die diese Substanzen bei Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz vorweisen, gehören eine verstärkte Natriurese mit Reduktion des Plasmavolumens und der kardialen Vorlast, ein verbesserter Gefäßwiderstand mit Reduktion der Nachlast und eine Verbesserung des Natriumhaushaltes im Gewebe wie auch weitere, noch nicht vollständig geklärte Effekte, darunter die Reduktion des inflammatorischen und des oxidativen Stresses, die erhöhte Nutzung von Ketonkörper als metabolische Substrate sowie die Reduktion der glomerulären Hyperfiltration und der Albuminurie und viele mehr [40; 41].
Ertugliflozin als Monotherapie führte in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase 3 klinischen Studie bei therapienaiven oder zuvor unbehandelten Patienten mit T2DM und einem

HbA1c-Wert zwischen 7 % und 10,5 % zu einer mittleren Placebo-adjustierte HbA1c Reduktion nach 26 Behandlungswochen von -1,0 % mit Ertugliflozin 5 mg bzw. -1,2 % mit Ertugliflozin 15 mg (primärer Endpunkt, $p < 0,001$ für den Vergleich mit Placebo) [42]. Nüchtern und postprandiale Blutzuckerwerte waren mit Ertugliflozin ebenfalls deutlich und statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu Placebo. Die blutzuckersenkende Wirksamkeit blieb über die Dauer der Studie erhalten, nach 52 Wochen betrug die HbA1c Reduktion vs. Ausgang -0,9 % mit Ertugliflozin 5mg bzw. -1,0 % mit Ertugliflozin 15 mg [43].
SGLT-2-Hemmer gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko für Genitalinfektionen einher. Sie treten bei etwa 10 % der Behandelten auf, wobei Frauen und Patienten mit Genitalmykosen in der Vorgeschichte deutlich häufiger betroffen sind [2; 44]. Ihr Verlauf ist meist harmlos, sie gehen jedoch – insbesondere zu Beginn einer Therapie – mit einer erhöhten Abbruchrate einher, daher sollen Patienten über die Möglichkeit des Auftretens aufgeklärt werden. Das Risiko für Harnwegsinfekte mit SGLT-2-Inhibitoren ist im Vergleich zu Placebo oder einer aktiven Vergleichstherapie nicht signifikant erhöht [2]. Werden sie zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben, so können Hypoglykämien vermehrt auftreten. Durch den Wirkmechanismus bedingt kann es außerdem zu Volumenmangel kommen – auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.
Unter Therapie mit SGLT-2-Hemmern kann es zu einer atypischen diabetischen Ketoazidose (DKA) kommen [45]. Dabei kann die Blutglukose nur mäßig erhöht sein, oder sogar normal. Solche Ereignisse sind selten: ca. 0,1 %/Jahr in dem kontrollierten Setting klinischer Studien, bis zu 0,5 %/Jahr in Routinedaten [46-48]. Menschen mit Typ-1-Diabetes sind besonders gefährdet. Begünstigende Faktoren wie eine rasche und deutliche Reduktion der Insulindosis, drohende Dehydratation, exzessiver Alkoholkonsum und katabole Zustände (langes Fasten, übermäßige körperliche Belastung) sind zu vermeiden, vor größeren elektiven Operationen bzw. bei Notfällen und akuten Erkrankungen sind SGLT-2-Inhibitoren abzusetzen bzw. zu pausieren [35].
Die Fournier-Gangrän, eine Sonderform der nekrotisierenden Fasziitis ist eine sehr seltene, schwere, potenziell lebensbedrohliche Infektion lokalisiert an der Genital-, Perineal- und Perianalregion. Diabetes ist ein Risikofaktor, Männer sind deutlich häufiger betroffen. Unter einer Behandlung mit SGLT-2-Hemmern wurden vermehrt Einzelfälle bei Männern und Frauen berichtet [29; 49], eine Metaanalyse aus 84 randomisierten, kontrollierten Studien ermittelte eine Rate einer Fournier-Gangrän von 3,53 pro 100.000 Patientenjahre [2; 50].
Der SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin ging im Canagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS) Programm mit einem erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten im Vergleich zu Placebo einher. Ein entsprechender Warnhinweis wurde in die Produktinformation der SGLT-2-Inhibitoren aufgenommen [51]. In der Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type-2-Diabetes-Mellitus Participants With Vascular Disease (VERTIS CV) Studie waren Amputationen häufiger unter Ertugliflozin vs. Placebo (2,0 % mit 5 mg bzw. 2,1 % mit 15 mg ggü. 1,6 %). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant [52]. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen, präventiven Fußpflege ist in den Fachinformationen aller SGLT-2-Inhibitoren vermerkt.

Die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) warnte 2015 vor einem erhöhten Risiko für Frakturen unter Therapie mit Canagliflozin und stellte auch Empagliflozin und Dapagliflozin unter besondere Beobachtung[29; 53]. Eine signifikante Erhöhung der Frakturraten konnte jedoch weder in Metaanalysen klinischer Studien noch in Versorgungsdaten festgestellt werden [54; 55]. Auch unter Ertugliflozin gab es diesbezüglich keine Unterschiede zu Placebo [52].

Kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität

Es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass Menschen mit Diabetes im Vergleich zu Gesunden ein vielfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Makrovaskuläre Komplikationen sind für die überwiegende Anzahl an Krankenhausaufnahmen und Todesfällen bei diesen Patienten verantwortlich [56]. Neue Antidiabetika sollen seit dem Jahr 2008 den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen [57]. Dazu wird das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen 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.

Limitationen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen

In mehreren retrospektiven Beobachtungsstudien, in einer großen randomisierten, pragmatischen Studie, Analysen aus Registerdaten und deren Metaanalysen sowie Cochrane-Reviews hatten Sulfonylharnstoffe keine Vorteile im Hinblick auf makrovaskuläre Endpunkte gezeigt, weder in der Mono- noch in einer Kombinationstherapie. Es war eher eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beschrieben worden [2; 58-60]. Der Sulfonylharnstoff Glimepirid (1-4 mg/Tag) und der DPP-4-Hemmer Linagliptin (5 mg/Tag), jeweils als Add-on zur Standardtherapie wurden in der Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA) Studie in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit [61] bei 6.042 Menschen mit einem T2DM und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (Median Follow-up 6,3 Jahre) hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit untersucht. Der primäre kombinierte Endpunkt, zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall war in den Studienarmen vergleichbar (Glimepirid 362/3.010, 12 % vs. Linagliptin 356/3.023, 11,8 %; HR (95% KI): 0,98 (0,84;1,1), Nicht-Unterlegenheit wurde erreicht. Hinsichtlich der Gesamt- und kardiovaskulären Sterblichkeit ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede [2; 29; 61].

Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Ertugliflozin wurde in der Endpunktstudie VERTIS CV belegt [52]. Die 8.246 eingeschlossenen Patienten, mindestens 40 Jahre alt mit einem

unzureichend eingestellten T2DM und manifester arteriosklerotischer Erkrankung hatten darin randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo erhalten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE). Über eine mittlere Beobachtungsdauer von 3,5 Jahren trat ein solches Ereignis bei 11,9 % der Patienten unter Ertugliflozin vs. 11,9 % der Patienten im Placebo-Studienarm auf: HR (95 % KI) 0,97 (0,85; 1,11); $p < 0{,}001$ für Nicht-Unterlegenheit). Unterschiede zwischen den zwei Ertugliflozin Dosierungen ergaben sich nicht. Der sekundäre Endpunkt, zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (hospitalization for heart failure, HHF) trat seltener unter Ertugliflozin vs. Placebo auf, der Unterschied war jedoch nicht signifikant: HR (95 % KI) 0,88 (0,75; 1,03); $p=0{,}11$ für Überlegenheit. Die präspezifizierte Analyse der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte eine Risikoreduktion gegenüber Standardtherapie: 2,5 % Ereignisse unter Ertugliflozin, 3,6 % unter Placebo; HR (95 % KI) 0,70 (0,54; 0,90), $p = 0{,}006$. Die Ergebnisse hinsichtlich der HHF und den renalen Endpunkten stimmen mit denen voriger Endpunktstudien mit SGLT-2-Hemmern überein. Die Ergebnisse von VERTIS CV waren auch hinsichtlich einer Reduktion der HbA1c-Werte, des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks mit den Ergebnissen anderer CV Studien mit SGLT-2-Hemmern vergleichbar [2; 52]. An dieser Stelle ist es sicherlich wichtig, den Stellenwert der Klasseneffekte zu betonen. Kardiovaskuläre Endpunktstudien mit SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit T2DM zeigen Gemeinsamkeiten und auch Unterschiede. Bevor die heterogenen Ergebnisse hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse (MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt) adressiert werden, sollen die Patientenpopulationen kurz beleuchtet werden. Patienten in der Endpunktstudie mit Empagliflozin „Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes“, (EMPA-REG OUTCOME) hatten wie Patienten in der VERTIS CV Studie auch, eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung [62]. Parameter wie Alter, Body Mass Index (BMI), Ausgangs-HbA1c zu Studienbeginn waren ähnlich. Der Anteil asiatischer Patienten jedoch war mit 21 % in EMPA-REG OUTCOME deutlich höher ggü. 6 % in VERTIS CV. Weitere Unterschiede zeigt ein Vergleich der jeweiligen Placebo-Arme im Verlauf: bei deutlich weniger Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (10 % in EMPA-REG OUTCOME vs. 24 % in VERTIS CV) war die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz im Verlauf der EMPA-REG OUTCOME Studie erheblich höher: 14,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre stehen 7 Ereignisse/1000 Patientenjahre gegenüber. Über Gründe dafür bzw. Art und Umfang der Auswirkungen auf die Studienergebnisse kann nur spekuliert werden. Umso bemerkenswerter erweisen sich die Vorteile hinsichtlich der Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, die in allen Studien mit SGLT-2-Inibitoren in vergleichbarem Umfang belegt wurden. Ergebnisse von Metaanalysen zeigen: die Datenlage unterstützt die Therapieempfehlungen namhafter Fachgesellschaften. Die Priorisierung einer Gabe von SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit T2DM und arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) wird durch die belegten Vorteile hinsichtlich Risikoreduktion für MACE (mit Empa- oder Canagliflozin) bzw. Herzinsuffizienz (mit allen vier SGLT-2-Inhibitoren Empa-, Dapa-, Cana- und Ertugliflozin) belegt [27].

FAZIT:

Die Endpunktstudie mit Glimepirid und Linagliptin hat eine vergleichbare kardiovaskuläre Sicherheit der untersuchten Substanzen belegt, und damit die jahrzehntelange Debatte um die kardiovaskuläre Sicherheit von Glimepirid gelöst. Vorteile konnten nicht gezeigt werden. Ertugliflozin hat sich in der VERTIS CV Studie ebenfalls als kardiovaskulär sicher gezeigt. Darüber hinaus hat Ertugliflozin hinsichtlich der Reduzierung einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz die bekannten Klasseneffekte der SGLT-2-Inhibitoren bestätigt. Durch die Senkung des systolischen Blutdrucks und die Reduzierung des Körpergewichts adressiert Ertugliflozin weitere wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Renale Ereignisse, sonstige mikrovaskuläre Endpunkte

Eine chronische Hyperglykämie triggert komplexe pathophysiologische Prozesse an der Niere. Die erhöhte Glukosefiltration geht mit einer erhöhten Rückresorption von Glukose und Natrium einher und führt zu einer drastischen Steigerung des glomerulären Sauerstoffbedarfs mit anschließender lokaler Ischämie. Niedrige Natrium-Chlorid Konzentrationen im Bereich der Macula densa lösen über Rückkopplungsmechanismen eine Dilatation afferenter Gefäße bei gleichzeitiger Konstriktion der efferenten Gefäße aus. Es kommt zu einem erhöhten Druck und Hyperfiltration, eine glomeruläre Hypertrophie ist die Folge [63]. Beim Versagen dieser kompensatorischen Mechanismen entstehen Sklerosen und Atrophien mit nachfolgender Abnahme der Filtrationsrate. Hyperglykämie-bedingte Gefäßstörungen, wie zum Beispiel eine erhöhte Permeabilität rufen eine Mikroalbuminurie hervor. Diese kann bei nahezu 30 % der Patienten mit T2DM festgestellt werden, häufig von einer Hypertonie begleitet – ein wichtiger Faktor, der das Entstehen und Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie begünstigt [64]. Es hat sich gezeigt, dass eine gute glykämische Kontrolle und Blutdruckeinstellung zwar günstig sind, jedoch oft nicht ausreichen, um die Progression der Mikroalbuminurie zu stoppen. Bis zu 50 % dieser Patienten werden eine Makroalbuminurie entwickeln, die mit einem 10fach erhöhtem Risiko für ein terminales Nierenversagen einhergeht im Vergleich zu normoalbuminurischen Patienten [65]. Konsequenterweise ist die Mikroalbuminurie ein anerkannter Indikator für eine systemische Endothelzell-Dysfunktion und ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Sterblichkeit.

Limitationen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen

Die Ergebnisse der UKPDS-33 Studie haben es bewiesen: eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung ist vorteilhaft: einen Grenzwert, ab dem Patienten deutlicher profitieren gibt es nicht [32]. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Ergebnissen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) überein [66]. Mehr noch, jede Verbesserung der Blutzucker- und der Blutdruckeinstellung senkt die Rate an Diabetes-Komplikationen. Während eine Blutdruckreduktion sich sowohl auf mikro- als auch auf makrovaskuläre Komplikationen auswirkt, ging die Blutzuckerreduktion hauptsächlich mit einer Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen einher – allem voran eine niedrigere Rate an Photokoagulation. Die

eingesetzten Sulfonylharnstoffe (Chlorpropamid, Glipizid, Glyburid) waren mit Insulin vergleichbar wirksam. Auch ging eine Blutzuckerreduktion mit Gliclazid, von moderaten zu niedrigen, normnahen Werten in der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Studie [67] mit einer 20 %igen Reduktion der diabetischen Nephropathie einher. Bemerkenswert waren im Vergleichsarm 60 % der Patienten ebenfalls mit einem Sulfonylharnstoff behandelt worden. Dass diese Hinweise auf eine substanzspezifische Wirksamkeit von Sulfonylharnstoffen hinsichtlich der Reduktion mikrovaskulärer Endpunkte hindeuten, ist eher unwahrscheinlich. Die Autoren selbst schlussfolgern, dass die Ergebnisse den erreichten HbA1c-Werten von 6,5 % zuzuschreiben sind. In der Endpunkstudie CAROLINA wurden renale Ereignisse als Nebenwirkungen dokumentiert und analysiert. In dieser eher gesunden Patientenpopulation (HbA1c-Wert von 7,2 % zum Studienbeginn bei einer mittleren Dauer der Erkrankung von knapp über 6 Jahren) traten keine Dysbalancen zwischen den Studienarmen bzgl. der renalen unerwünschten Ereignisse auf.

Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin

Der in der hierarchischen Analyse von VERTIS CV untersuchte sekundäre renale Endpunkt, zusammengesetzt aus Verdoppelung des Serumkreatinins, Dialyse/Transplantation oder Tod wegen renaler Ursachen zeigte eine Ereignisrate von 9,3/1000 Personenjahre unter Ertugliflozin vs. 11,5/1000 Personenjahre im Placebo-Arm, HR (95 % KI) 0,81 (0,63;1,04). Dieser Trend stimmt mit den Ergebnissen anderen Studien mit SGLT-2-Inhibitoren überein [68]. Ein weiterer präspezifizierter Nierenendpunkt, zusammengesetzt aus einer anhaltenden 40 % igen Reduktion der e-GFR vs. Ausgangswert, chronische Dialyse/ Nierentransplantation oder renaler Tod trat ebenfalls seltener unter Ertugliflozin auf: 6,0 vs. 9,0 Ereignisse/1000 Personenjahre, HR (95% KI) 0,66; (0,50; 0,88) auf. In beiden Analysen war die Anzahl der Dialyse/Transplantationen bzw. der Todesfälle vergleichbar und sehr niedrig über alle Studienarme hinweg. Die Behandlung mit Ertugliflozin ging mit einem niedrigeren Risiko für die Progression der Albuminurie einher: eine Ereignisrate von 94,8/1000 Personenjahre in den Ertugliflozin-Gruppen stand einer Rate von 120,7/1000 Personenjahre im Placebo-Arm gegenüber, HR (95 % KI) 0,79 (0,72; 0,86). Patienten mit einer Albuminurie zum Studienbeginn hatten eine höhere Chance, eine Regression der Albuminurie zu erreichen: die Ereignisrate unter Ertugliflozin lag bei 87,7/1000 Personenjahre ggü. 72,3 im Placebo-Arm, HR (95 % KI) 1,23 (1,10; 1,36). Darüber hinaus war eine Reduktion der urinären Albumin/ Kreatinin Ratio (UACR) zu verzeichnen. Diese war ausgeprägter bei Patienten mit Albuminurie und wurde über die Dauer der Studie aufrechterhalten. Ertugliflozin wirkte dem Abfall der Filtrationsleistung im Laufe der Zeit entgegen. So war die Placebo-adjustierte Veränderung der e-GFR (ml/min/1,73 m^2, [95 % KI]) 2,06 [0,81; 3,31], 2,59 [0,79; 4,38] bzw. 5,80 [2,11; 9,48] höher zu Monat 60 vs. Ausgang und zwar jeweils bei Teilnehmern mit Normo-, Mikro- bzw. Makroalbuminurie. Damit bestätigt Ertugliflozin die in früheren Studien festgestellten renalen Effekte der SGLT-2-Hemmer: eine Risikoreduktion für eine anhaltende 40 %ige Reduktion der

e-GFR, mit Reduktion der Albuminurie und einem besseren Erhalt der Filtrationsrate über die Zeit im Vergleich zu Placebo [68].

Mehr noch als bei den kardiovaskulären Parametern scheint es geboten, die renalen Ergebnisse von Endpunktstudien mit größter Vorsicht direkt zu vergleichen. Insbesondere ist hier das Konsensus Papier der internationalen Fachgesellschaft für Nephrologie (International Society for Nephrology, ISN) erwähnenswert, mit dem Ziel aussagekräftige, einheitliche Endpunkte zur Evaluierung der Nierenfunktion in klinischen Studien zu erarbeiten, um so eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen [69]. Erste Kenntnisse über die nephroprotektiven Auswirkungen der SGLT-2-Hemmer stammen aus klinischen Studien an Patienten mit T2DM und einem hohen kardiovaskulären bzw. einem eher niedrigen renalen Risiko – und bauten daher auf Surrogatparameter für die Schätzung der Effekte dieser Substanzen auf die Nierenfunktion. Eingesetzt wurde eine 40 %-, 50 %- oder 57 %-ige Reduktion der e-GFR, kombiniert mit niedrigprävalenten Ereignissen wie Nierenersatz-therapie/Dialyse oder renalem Tod. In der VERTIS CV Studie hat Ertugliflozin keine signifikante Reduktion der Nierenendpunkte gezeigt. Jedoch wurde im Vergleich zu anderen Studien mit SGLT-2-Inhibitoren als Nierenendpunkt eine drastische Verschlechterung der Nierenfunktion ausgesucht (eine Verdoppelung des Serumkreatinins entspricht einer 57 %ige Reduktion der e-GFR) – in einer Patientenpopulation mit dem geringsten e-GFR-Abfall im Placebo-Arm – und somit mit dem niedrigsten renalen Risiko überhaupt [70]. Der Einsatz eines weniger ausgeprägten Nierenfunktionsabfalls als Surrogatparameter wiederum (40 %-ige Reduktion der Filtrationsrate) erbrachte Ergebnisse vergleichbar mit denen anderer SGLT-2-Inhibitoren. Dieses ist nicht das einzige Beispiel und unterstreicht die Notwendigkeit für harmonisierte Parameter und Fragestellungen in den Endpunktstudien.

FAZIT:

Als wirksame Antidiabetika vermögen Sulfonylharnstoffe die Rate an renalen Diabetes Komplikationen durchaus zu reduzieren – schließlich vermag dies jede Verbesserung der Blutzucker- und der Blutdruckeinstellung. Jenseits der Blutzuckerreduktion jedoch gibt die Datenlage weder ein Erhalten noch eine Verbesserung der Nierenfunktion her. Einen völlig anderen Stellenwert haben hier die SGLT-2-Inhibitoren: kardiovaskuläre Endpunktstudien haben sowohl bei Patienten mit noch erhaltener Nierenfunktion und mehrheitlich normaler Albuminurie als auch bei solchen mit etablierter diabetischer Nephropathie (e-GFR 30-60 ml/min/1,73 m^2 und Makroalbuminurie) eine erhebliche Reduktion bezüglich des Neuauftretens einer chronischen Niereninsuffizienz beziehungsweise relevanter Verschlechterung der Nierenfunktion mit dem Einsatz dieser Substanzen belegt – mehr noch, eine nephroprotektive Wirkung unabhängig von dem blutzuckersenkenden Effekt. Diese einheitlichen Ergebnisse führen dazu, dass der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und eingeschränkten Nierenfunktion in internationalen Leitlinien explizit empfohlen wird [71].

Hypoglykämien

Die Hypoglykämie ist eine häufige, potenziell vermeidbare Folge einer Diabetestherapie. Sie stellt eine erhebliche Hürde bei der Erzielung einer adäquaten Blutzuckerkontrolle dar und beunruhigt Ärzte und Patienten gleichermaßen [72]. Hypoglykämien beeinträchtigen nicht nur erheblich die Lebensqualität der Patienten, sondern führen auch zu weiteren Schädigungen des bereits pathologisch veränderten Gefäßsystems [73]. Die Angst der Patienten vor Unterzuckerungen hat zudem weitreichende Folgen, was die Qualität der tatsächlich erreichten Glukoseeinstellung im Praxisalltag betrifft [74].

Jede Hypoglykämie ist potentiell gefährlich für den Diabetiker selbst und 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 [75; 76].

Die Risiken von Hypoglykämien sind vielfältig und zum Teil 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 [77]. 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 können. 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 [78].

Hypoglykämien können Herzrhythmusstörungen induzieren. Diese konnten in einer prospektiven Studie während 62 % der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden [79]. Ergebnisse von großen Studien wie ADVANCE, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) und VADT haben gezeigt, dass schwere Hypoglykämien mit einer Erhöhung der Mortalität und kardialen Morbidität einhergehen [80]. 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 [81].

In Deutschland wurde die Inzidenz schwerer hypoglykämischer Ereignisse vornehmlich mit dem Einsatz von Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen oder Insulin in Verbindung gebracht [82]. Das Sturzrisiko durch Hypoglykämien ist bei diesen Wirkstoffen um mehr als 20 % erhöht, im Vergleich zu Therapien mit nicht-insulinotrop wirksamen Substanzen (Metformin, Acarbose, SGLT-2-Hemmer) oder mit insulinotropen Substanzen ohne substanzeigenem Hypoglykämierisiko wie DPP-4-Inhibitoren [83].

Limitationen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen

Übereinstimmend mit früheren Daten traten auch während der über 6-jährigen Dauer der Endpunktstudie CAROLINA bei 37,7 % der Teilnehmer unter Glimepirid, ggü. nur 10,6 % unter Linagliptin, Unterzuckerungen auf – bei vergleichbarem HbA1c-Wert. In der Regel waren sie eher leicht bis moderat, eine Hospitalisierung als Folge von Hypoglykämien erlitten jedoch 0,9 % versus 0,1 % der Patienten [2; 61]. Wie bei allen Studienergebnissen ist auch hier wichtig, sie in dem Kontext der untersuchten Patientenpopulation zu betrachten:jüngere Patienten, im Mittel 64 Jahre alt, mit einre kurzen Krankheitsdauer: jeder zweite hatte erst seit sechs Jahren eine T2DM Diagnose. Sulfonyharnstoffe besitzen unter allen oralen Antidiabetika das höchste Hypoglykämie-Potenzial mit der Gefahr z. T. schwerer und prolongierter Hypoglykämien. Erschwerend kommt hinzu, dass bei einem schleichenden Verlauf, im Falle einer autonomen Neuropathie oder bei einer sympatholytischen Komedikation – wie zum Beispiel im Falle einer Hypertonie – die typischen Warnsymptome abgeschwächt sein können oder gar fehlen. Ältere Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion und Polypharmazie oder solche mit kardiovaskulären und renalen Komplikationen sind dadurch besonders gefährdet. Der Einsatz dieser Substanzen sollte daher bei solchen Patienten vermieden werden.

Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin

Ertugliflozin weist kein intrinsisches Hypoglykämierisiko auf. Entsrepchend ergaben sich in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie über 52 Wochen keine signifikanten Unterschiede ggü. Placebo hinsichtlich Hypoglykämien. 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 Ertugliflozin notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu reduzieren [35].

FAZIT:

Der Einsatz einer Therapie ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko – wie dies im Falle von Ertugliflozin möglich ist – erweist sich nicht nur hinsichtlich der Patientensicherheit und Lebensqualität vorteilhaft. Hypoglykämien erschweren das Erreichen von Therapiezielen, mit Konsequenzen wiederum auf die Bildung von Diabeteskomplikationen.

Körpergewicht und Blutdruck

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 [9]. Individualisierte Therapieziele für Menschen mit T2DM sollen daher nicht nur bzgl. des Glukosestoffwechsels

vereinbart werden, sondern auch bzgl. des Körpergewichts, des Lipidstatus und der Blutdruckwerte [29].

Limitationen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen

Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen führt häufig zu einer unerwünschten Gewichtszunahme. Diese ist zwar – meist – moderaten Ausmaßes, jedoch ist bei Patienten mit T2DM, die oft übergewichtig sind und durch Lebensstilmaßnahmen Gewicht reduzieren sollen, eine iatrogene Gewichtszunahme nicht selten demotivierend.
Sulfonylharnstoffe - wie auch Insuline, Metformin oder DPP-4-Hemmer - haben keine Auswirkung auf den Blutdruck.

Stellenwert der Therapie mit Ertugliflozin

Die Behandlung mit Ertugliflozin geht dagegen mit einer Gewichtsreduktion einher. In der VERTIS-MONO-Studie kam es unter der Gabe von Ertugliflozin zu einer Senkung des Körpergewichts von ca. 2 kg bereits nach 26 Wochen. Sie blieb im weiteren Verlauf der Studie über ein ganzes Jahr erhalten [42].

Auch der Blutdruck kann unter der Therapie mit Ertugliflozin gesenkt werden, ein Aspekt, der bei vielen Patienten mit T2DM von Bedeutung ist. So erbrachte die Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg eine Placebo-korrigierte (95 % KI) Reduktion des systolischen Blutdrucks von -3,31 mmHg (-5,98; -0,65). Die klinische Relevanz dieser Blutdrucksenkung ist in der hohen Anzahl an Patienten mit einer Hypertonie zu sehen, dessen wirksame Korrektur eine hohe Relevanz für die Reduktion makrovaskulärer Komplikationen hat.

FAZIT:

Eine Diabetestherapie mit günstigen Zusatzeffekten auf Gewicht und Blutdruck bewirkt, dass mehrere metabolische Risikofaktoren positiv beeinflusst werden. Eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen geht mit einer Gewichtzunahme einher und hat keinen Einfluss auf den Blutdruck. Unter Ertugliflozin dagegen können klinisch relevante Effekte sowohl bezüglich auf Körpergewicht als auch auf Blutdruck erzielt werden.

Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Entsprechend der Fachinformation ist Ertugliflozin zur Anwendung bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

- Als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist, sowie

- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

Das vorliegende Modul bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.

SGLT-2-Inhibitoren haben im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung, unter Berücksichtigung von Patientencharakteristika sowie Patientenpräferenzen und der Abwägung der Vor- und Nachteile sämtlicher Antidiabetika einen besonderen Stellenwert in dem Therapiealgorithmus von T2DM [29]. Die Behandlung mit Ertugliflozin weist eine starke blutzuckersenkende Wirksamkeit bei einem sehr geringen Hypoglykämierisiko auf und geht mit günstigen metabolischen Effekten, wie einer Reduktion des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks und einer vermehrte Harnsäureausscheidung einher. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil stimmt mit der Klasse überein. Eine Aufklärung hinsichtlich der Hygienemaßnahme zur Reduktion der Genitalmykosen und der Einhaltung von sogenannten „sickdays rules“, um die (seltenen) Ketoazidosen zu reduzieren, ist geboten.

Auswirkung auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte

In der Endpunktstudie VERTIS CV hat sich Ertugliflozin als kardiovaskulär sicher gezeigt. Darüber hinaus hat Ertugliflozin hinsichtlich der Reduzierung einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz den bekannten Klasseneffekt der SGLT-2-Inhibitoren bestätigt. Ebenfalls im Einklang mit anderen Klassenvertretern hat Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und noch erhaltener Nierenfunktion und überwiegend normaler Albuminurie wie auch bei solchen mit manifester diabetischer Nephropathie (e-GFR 30-60 ml/min/1,73 m^2 und Mikro- oder Makroalbuminurie) wichtige Effekte zeigen können. So blieb unter Ertugliflozin die glomeruläre Filtrationsrate erhalten, die Progression einer Albuminurie konnte reduziert werden bzw. die Regression einer Albuminurie trat häufiger auf.

Kein intrinsisches Hypoglykämierisiko zu erwarten

Ertugliflozin hat kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. In klinischen Studien traten unter Ertugliflozin Hypoglykämien (symptomatische und asymptomatische gleichermaßen) selten auf und unterschieden sich nicht nennenswert von Placebo. Ganz anders im Falle einer Therapie mit Glimepirid: Sulfonylharnstoffe weisen das höchste Hypoglykämierisiko aller oraler Antidiabetika auf und gehen mitunter mit der Gefahr z. T. schwerer und prolongierter Hypoglykämien einher.

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.

Fazit:

Zusammenfassend bietet Ertugliflozin in der Monotherapie dank einer starken blutzuckersenkenden Wirksamkeit gepaart mit einem niedrigen Hypoglykämierisiko und günstigen Auswirkungen auf Körpergewicht und Blutdruck – zusätzlich zu den bekannten Klasseneffekten einer Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Verhinderung eines weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion – eine attraktive Option vor allem gegenüber einer Behandlung mit Glimepirid, die bekannter Weise mit einer Erhöhung des Hypoglykämierisikos und des Körpergewichtes einhergeht und damit ein für viele Patienten mit T2DM inakzeptables Nebenwirkungsprofil aufweist.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz des T2DM in Deutschland:

Es wurde für Männer und Frauen in 5-Jahres-Altersgruppen ein T2DM-Prävalenzmodell für die Jahre 2009 bis 2026 bestimmt, mit folgenden Zielsetzungen:

• Prävalenz des T2DM nach Alter und Geschlecht

• Bestimmung der prävalenten Fälle von T2DM seit dem Jahr 2009

• Prognose für die nächsten fünf Jahre (bis 2026)

Methoden

Herangezogen wurden Auswertungen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgungmit gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten aus den Jahren 2009 und 2015. Diese bilden somit die Grundgesamtheit valide ab. Aufgrund der 2-Punkt-Beobachtung (Jahr 2009 vs. Jahr 2015) lassen sich Veränderungen über die Zeit abschätzen, zudem stehen alle Daten in 5-Jahres Altersgruppen für Männer und Frauen zur Verfügung [84]. Für die Jahre 2009 bis 2015 wurden die in Goffrier et al. publizierten alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzen (Tabelle 3-1) linear interpoliert. Für die Jahre 2016 bis 2026 wurden sie linear extrapoliert. Dabei wurde angenommen, dass sich in den Jahren 2016 bis 2026 die Anzahl der GKV-Versicherten in den jeweiligen Alters- und Geschlechts-Strata so entwickelt, wie nach Daten des Statistischen Bundesamtes für die Gesamtbevölkerung in Deutschland im selben Alters- und Geschlechtsstratum vorhergesagt [85].

Tabelle 3-1: Prävalenz des T2DM in der GKV auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten

Alter	**Prävalenz Männer (%)**		**Prävalenz Frauen (%)**	
	2009	**2015**	**2009**	**2015**
< 15	0,04	0,04	0,04	0,00
15-20	0,12	0,15	0,15	0,04
20-25	0,19	0,22	0,23	0,2
25-30	0,32	0,36	0,38	0,3
30-35	0,64	0,73	0,64	0,5
35-40	1,45	1,64	1,09	0,85
40-45	2,75	3,41	1,69	1,45
45-50	5,14	5,82	2,9	2,36
50-55	9,12	9,51	5,21	3,44
55-60	14,48	14,79	9,21	5,49
60-65	20,13	21,32	13,45	9,21
65-70	23,27	27,76	16,67	14,43
70-75	26,95	30,38	22,11	19,85
75-80	29,09	32,92	26,24	23,13
80-85	27,51	34,42	26,83	27,98
85-90	25,41	31,32	26,67	31,55
> 90	20,6	25,23	23,01	29,91

Quelle: modifiziert nach Goffrier [84].

Alle Excel-Kalkulationsschritte können der Quelle [86] entnommen werden.

Ergebnisse

Wie Tabelle 3-2 zeigt, stieg die Anzahl der Fälle von T2DM in der GKV in den letzten zehn Jahren auf rund 6,6 Millionen Patienten, eine Zunahme um etwa 0,7 Millionen Patienten. Die Gesamtzahl für Deutschland inklusive der Patienten in der privaten Krankenversicherung (PKV) dürfte etwa 12,5 % höher liegen.

Tabelle 3-2: Anzahl gesetzlich krankenversicherter Patienten mit T2DM (2009 bis 2026)

Jahr	Gesamt
2009	5.828.703
2010	5.867.475
2011	5.906.073
2012	5.944.496
2013	5.982.744
2014	6.020.819
2015	6.058.718
2016	6.143.044
2017	6.222.384
2018	6.305.079
2019	6.398.220
2020	6.487.867
2021	6.578.701
2022	6.662.934
2023	6.752.160
2024	6.854.223
2025	6.955.876
2026	7.062.601

Quelle: MSD, eigene Berechnung [86]

Unsicherheit der Schätzung

Die Annahme, dass sich in den Jahren 2016 bis 2026 die Anzahl der GKV-Versicherten in den jeweiligen Alters- und Geschlechts-Strata so entwickelt, wie nach Daten des Statistischen Bundesamtes für die Gesamtbevölkerung in Deutschland im selben Alters- und Geschlechtsstratum vorhergesagt, ist zumindest insoweit naheliegend, als der weitaus größte Teil der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist. Die Annahme, dass sich Veränderungen der Prävalenz von T2DM zwischen 2009 und 2015 im jeweiligen Alters- und Geschlechtsstratum für den Zeitraum von 2016 bis 2026 linear fortschreiben lassen, wäre eine Überschätzung, falls im jeweiligen Alters- und Geschlechtsstratum z. B. durch Schulung und Präventionsprogramme eine Abflachung eintritt. Umgekehrt läge eine Unterschätzung vor, falls z. B. im jeweiligen Alters- und Geschlechtsstratum ein T2DM in Zukunft früher erkannt würde oder eine nachteilige Veränderung der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten die Entstehung eines T2DM begünstigen würde.

Inzidenz des T2DM in Deutschland

Aufgrund der hohen Validität werden für die Bestimmung der inzidenten T2DM-Fälle ebenfalls die Ergebnisse der Studie von Goffrier et al. herangezogen[84]. Die Inzidenz des T2DM wurde ermittelt als die Anzahl der neuen Fälle in der GKV bezogen auf alle GKV-Patienten ohne T2DM in den vorausgehenden drei Kalenderjahren. Tabelle 3-3 listet die bundesweiten T2DM Inzidenzen der Jahre von 2012 bis 2014 getrennt nach Alter und Geschlecht für die Population

unter Risiko auf. Bei Betrachtung der Gesamtinzidenz der mindestens 40 Jahre alten Menschen wird jedes Jahr bei circa 500.000 Patienten erstmalig die Diagnose T2DM gestellt, wobei ein leicht rückläufiger Trend der Jahre von 2012 bis 2014 von 1,63 % auf 1,47 % zu beobachten ist.

Die alters- und geschlechtsspezifische Darstellung zeigt, dass die Inzidenz bei den 0- bis unter 20-Jährigen und bei den 20- bis unter 40-Jährigen für das Jahr 2014 mit 0,03 % bzw. 0,23 % bei Frauen vs. 0,02 % bzw. 0,19 % bei Männern leicht erhöht ist. In den anderen Altersstrata liegen die Inzidenzen bei den Männern über die Jahre deutlich höher als bei den Frauen, wobei jeweils ein leicht fallender Trend zu erkennen ist. Die höchsten Raten bei Männern werden in der Altersgruppe der 60- bis unter 80-Jährigen mit ca. 2,4 % erreicht, während die Inzidenzen bei Frauen in dem Altersbereich ab 80 Jahre mit ca. 2 % am höchsten sind.

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

	Frauen			**Männer**			**Gesamt**		
	2012	**2013**	**2014**	**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	1,63	1,60	1,47
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 [84].

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 die Angabe von Quellen.

In den kommenden fünf Jahren wird ein Anstieg der Anzahl der Patienten mit der Diagnose eines T2DM von derzeit 6,6 auf 7 Millionen Patienten erwartet (Tabelle 3-2). Die Gesamtzahl für Deutschland inklusive PKV dürfte etwa 12,5 % höher liegen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: 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 in der Monotherapie	Ca. 416.000	Ca. 364.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Der G-BA hat 2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) damit beauftragt, eine Bestimmung der GKV Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV Routinedaten durchzuführen [87]. In seinen jüngsten Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen von Dulaglutid, Dapagliflozin sowie Semaglutid hat der G-BA jeweils auf die Zahlen des IQWiG Arbeitspapiers zurückgegriffen[88-90]. Daher zieht MSD die Zahlen dieser Beschlüsse heran, die für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Höhe von circa 364.000 ausmachen.

Basierend auf dem Zensus 2011 ergibt sich laut dem Statistischen Bundesamt eine geschätzte Bevölkerungszahl zum 31.12.2019 in Höhe von 83.166.711 Personen in Deutschland [91]. Die Anzahl der GKV Versicherten in Deutschland lag im Jahr 2019 bei 72.781.000 [92]. Daraus ergibt sich ein GKV-Versichertenanteil in Höhe von 87,5 % (gerundet). Unter Annahme dieses Versichertenanteils liegt die gesamte Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet bei circa 416.000 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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 in der Monotherapie	Als Monotherapie für Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.	Zusatznutzen nicht belegt	Ca. 364.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Patientengruppe ergibt sich aus der G-BA Niederschrift [93]. Die Anzahl der Patienten in der GKV entstammt dem IQWiG Arbeitspapier bzw. den entsprechenden G-BA Beschlüssen. Das Ausmaß des Zusatznutzens ergibt sich aus Abschnitt 4.2.2 aus Modul 4A. Die Anzahl der Patienten in der GKV ergibt sich aus Tabelle 3-4.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im

Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Sämtliche herangezogenen Quellen wurden einer internen Informationssammlung entnommen. Es wurde eine orientierende Literaturrecherche zu aktuellen, publizierten Inzidenz- und Prävalenzzahlen des T2DM in Deutschland durchgeführt und die Studie von Goffrier et al. [84] zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz herangezogen. Des Weiteren wurden für die Berechnung der Prävalenzentwicklung über die nächsten fünf Jahre Bevölkerungsprognosen des Statistischen Bundesamtes für Deutschland [85] herangezogen. Für die Bestimmung der Patientenzahlen wurde auf das entsprechende Arbeitspapier des IQWiG [87] zurückgegriffen.

Außerdem sind die Kalkulationsschritte der Inzidenz- und Prävalenzzahlen der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [86].

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. Nauck, M., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E. & Landgraf, R. 2021. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Der Diabetologe,* 17**,** 404-10.

2. Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A. L., Gallwitz, B., Kellerer, M., Klein, H. H., Müller-Wieland, D., Nauck, M. A., Reuter, H.-M. & Siegel, E. 2020. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel,* 15**,** S65-S92.

3. Leon, B. M. & Maddox, T. M. 2015. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes,* 6**,** 1246-58.

4. Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A. M., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Sattar, N., Rosengren, A. & Gudbjörnsdottir, S. 2017. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine,* 376**,** 1407-18.

5. Raghavan, S., Vassy, J. L., Ho, Y. L., Song, R. J., Gagnon, D. R., Cho, K., Wilson, P. W. F. & Phillips, L. S. 2019. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc,* 8**,** e011295.

6. Saeedi, P., Salpea, P., Karuranga, S., Petersohn, I., Malanda, B., Gregg, E. W., Unwin, N., Wild, S. H. & Williams, R. 2020. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes research and clinical practice,* 162**,** 108086.

7. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. Bericht der nationalen Diabetes-Surveillance 2019.Diabetes in Deutschland.

8. Tönnies, T., Röckl, S., Hoyer, A., Heidemann, C., Baumert, J., Du, Y., Scheidt-Nave, C. & Brinks, R. 2019. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med,* 36**,** 1217-25.

9. Häring, H.-U., Gallwitz, B., Müller-Wieland, D., Usadel, K.-H. & Mehnert, H. 2011. Diabetologie in Klinik und Praxis. *In:* Häring, H.-U., Gallwitz, B., Müller-Wieland, D., Usadel, K.-H. & Mehnert, H. (eds.) 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-25601.

10. Eckel, R. H., Grundy, S. M. & Zimmet, P. Z. 2005. The metabolic syndrome. *Lancet,* 365**,** 1415-28.

11. Dinneen, S. F., Gerich, J. E. & Rizza, R. 1992. Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine,* 327 10**,** 707-13.

12. Stummvoll, M., Goldstein, B. J. & van Haeften, T. W. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet,* 365**,** 1333-46.

13. Brownrigg, J. R., Hughes, C. O., Burleigh, D., Karthikesalingam, A., Patterson, B. O., Holt, P. J., Thompson, M. M., de Lusignan, S., Ray, K. K. & Hinchliffe, R. J. 2016. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology,* 4**,** 588-97.

14. Saran, R., Robinson, B., Abbott, K. C., Agodoa, L. Y. C., Bhave, N., Bragg-Gresham, J., Balkrishnan, R., Dietrich, X., Eckard, A., Eggers, P. W., Gaipov, A., Gillen, D., Gipson, D., Hailpern, S. M., Hall, Y. N., Han, Y., He, K., Herman, W., Heung, M., Hirth, R. A., Hutton, D., Jacobsen, S. J., Jin, Y., Kalantar-Zadeh, K., Kapke, A., Kovesdy, C. P., Lavallee, D., Leslie, J., McCullough, K., Modi, Z., Molnar, M. Z., Montez-Rath, M., Moradi, H., Morgenstern, H., Mukhopadhyay, P., Nallamothu, B., Nguyen, D. V., Norris, K. C., O'Hare, A. M., Obi, Y., Park, C., Pearson, J., Pisoni, R.,

Potukuchi, P. K., Rao, P., Repeck, K., Rhee, C. M., Schrager, J., Schaubel, D. E., Selewski, D. T., Shaw, S. F., Shi, J. M., Shieu, M., Sim, J. J., Soohoo, M., Steffick, D., Streja, E., Sumida, K., Tamura, M. K., Tilea, A., Tong, L., Wang, D., Wang, M., Woodside, K. J., Xin, X., Yin, M., You, A. S., Zhou, H. & Shahinian, V. 2018. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 71**,** A7-A.

15. Navaneethan, S. D., Schold, J. D., Jolly, S. E., Arrigain, S., Winkelmayer, W. C. & Nally, J. V., Jr. 2017. Diabetes Control and the Risks of ESRD and Mortality in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis,* 70**,** 191-8.

16. Anders, H. J., Huber, T. B., Isermann, B. & Schiffer, M. 2018. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology,* 14**,** 361-77.

17. Gregg, E. W., Li, Y., Wang, J., Burrows, N. R., Ali, M. K., Rolka, D., Williams, D. E. & Geiss, L. 2014. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *The New England journal of medicine,* 370**,** 1514-23.

18. Marx, N. 2017. Aktuelle Aspekte zu KHK und Herzinsuffizienz bei Diabetes.

19. Hayward, R. A., Reaven, P. D., Wiitala, W. L., Bahn, G. D., Reda, D. J., Ge, L., McCarren, M., Duckworth, W. C. & Emanuele, N. V. 2015. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 372**,** 2197-206.

20. Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R. & Neil, H. A. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 359**,** 1577-89.

21. Abdul-Ghani, M., DeFronzo, R. A., Del Prato, S., Chilton, R., Singh, R. & Ryder, R. E. J. 2017. Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? *Diabetes Care,* 40**,** 813.

22. Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, Y. Z., Kumral, T., Branwood, A. W. & Grishman, A. 1972. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol,* 30**,** 595-602.

23. Spector, K. S. 1998. Diabetic cardiomyopathy. *Clinical cardiology,* 21**,** 885-7.

24. Gottdiener, J. S., Arnold, A. M., Aurigemma, G. P., Polak, J. F., Tracy, R. P., Kitzman, D. W., Gardin, J. M., Rutledge, J. E. & Boineau, R. C. 2000. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol,* 35**,** 1628-37.

25. Nichols, G. A., Gullion, C. M., Koro, C. E., Ephross, S. A. & Brown, J. B. 2004. The Incidence of Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care,* 27**,** 1879.

26. Shah, A. D., Langenberg, C., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., Pujades-Rodriguez, M., Gale, C. P., Deanfield, J., Smeeth, L., Timmis, A. & Hemingway, H. 2015. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *The lancet. Diabetes & endocrinology,* 3**,** 105-13.

27. McGuire, D. K., Shih, W. J., Cosentino, F., Charbonnel, B., Cherney, D. Z. I., Dagogo-Jack, S., Pratley, R., Greenberg, M., Wang, S., Huyck, S., Gantz, I., Terra, S. G., Masiukiewicz, U. & Cannon, C. P. 2021. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA cardiology,* 6**,** 148-58.

28. Verma, S., Jüni, P. & Mazer, C. D. 2018. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *The Lancet,* 393**,** 3-5.

29. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Verfügbar unter: http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de [Zugriff am 17.08.2021].

30. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J. & Buse, J. B. 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care,* 41**,** 2669.

31. Hien, P., Böhm, B., Claudi-Böhm, S., Krämer, C. & Kohlhas, K. 2013. Diabetes-Handbuch.

32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet,* 352**,** 837-53.

33. Freichel, M. & Mengel, K. 2015. Antidiabetika (aus Arzneiverordnungs-Report 2015).

34. Ratiopharm GmbH 2021. Fachinformation Metformin, Stand: April 2021.

35. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021.

36. Müller, U. A., Farker, K., Kerner, W. & Mühlbauer, B. 2018. Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ-2-Diabetes. Sulfonylureas for therapy of type 2 diabetes. https://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201803/116.pdf.

37. Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., Smith, C. D., Hong, G. & Brown, J. 2005. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non–Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes,* 54**,** 3427.

38. Wright, E. M., Loo, D. D. & Hirayama, B. A. 2011. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews,* 91**,** 733-94.

39. Kalra, S. 2014. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders,* 5**,** 355-66.

40. Cowie, M. R. & Fisher, M. 2020. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol,* 17**,** 761-72.

41. Zelniker, T. A. & Braunwald, E. 2018. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol,* 72**,** 1845-55.

42. Terra, S. G., Focht, K., Davies, M., Frias, J., Derosa, G., Darekar, A., Golm, G., Johnson, J., Saur, D., Lauring, B. & Dagogo-Jack, S. 2017. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes, obesity & metabolism,* 19**,** 721-8.

43. Aronson, R., Frias, J., Goldman, A., Darekar, A., Lauring, B. & Terra, S. G. 2018. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 20**,** 1453-60.

44. McGovern, A. P., Hogg, M., Shields, B. M., Sattar, N. A., Holman, R. R., Pearson, E. R., Hattersley, A. T., Jones, A. G. & Dennis, J. M. 2020. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ open diabetes research & care,* 8.

45. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2018. Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine).

46. Tang, H., Li, D., Wang, T., Zhai, S. & Song, Y. 2016. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Diabetic Ketoacidosis Among Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care,* 39**,** e123-4.

47. Monami, M., Nreu, B., Zannoni, S., Lualdi, C. & Mannucci, E. 2017. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes research and clinical practice,* 130**,** 53-60.

48. Fralick, M., Schneeweiss, S. & Patorno, E. 2017. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *The New England journal of medicine,* 376**,** 2300-2.

49. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2019. Rote-Hand-Brief zu SGLT-2-Inhibitoren. Risiko einer Fournier-Gangrän (nekrotisierende Fasziitis des Perineums).

50. Silverii, G. A., Dicembrini, I., Monami, M. & Mannucci, E. 2020. Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism,* 22**,** 272-5.

51. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2017. Information des BfArM zu SGLT-2-Inhibitoren: möglicherweise erhöhtes Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten.

52. Cannon, C. P., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Mancuso, J., Huyck, S., Masiukiewicz, U., Charbonnel, B., Frederich, R., Gallo, S., Cosentino, F., Shih, W. J., Gantz, I., Terra, S. G., Cherney, D. Z. I. & McGuire, D. K. 2020. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine,* 383**,** 1425-35.

53. Food and Drug Administration (FDA) 2015. FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density.

54. Li, X., Li, T., Cheng, Y., Lu, Y., Xue, M., Xu, L., Liu, X., Yu, X., Sun, B. & Chen, L. 2019. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews,* 35**,** e3170.

55. Hidayat, K., Du, X. & Shi, B. M. 2019. Risk of fracture with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in real-world use: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA,* 30**,** 1923-40.

56. Mooradian, A. D. 2003. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Archives of internal medicine,* 163**,** 33-40.

57. Food and Drug Administration (FDA). 2008. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/71297/download [Zugriff am 01.07.2018].

58. Madsen, K. S., Kähler, P., Kähler, L. K. A., Madsbad, S., Gnesin, F., Metzendorf, M. I., Richter, B. & Hemmingsen, B. 2019. Metformin and second-or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

59. Varvaki Rados, D., Catani Pinto, L., Reck Remonti, L., Bauermann Leitão, C. & Gross, J. L. 2016. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS medicine,* 13**,** e1001992.

60. Azoulay, L. & Suissa, S. 2017. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care,* 40**,** 706-14.

61. Rosenstock, J., Frias, J., Páll, D., Charbonnel, B., Pascu, R., Saur, D., Darekar, A., Huyck, S., Shi, H., Lauring, B. & Terra, S. G. 2018. Effect of ertugliflozin on glucose

control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 20**,** 520-9.

62. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C. & Inzucchi, S. E. 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine,* 373**,** 2117-28.

63. DeFronzo, R. A., Reeves, W. B. & Awad, A. S. 2021. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nature reviews. Nephrology,* 17**,** 319-34.

64. Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., Bilous, R. W., Cull, C. A. & Holman, R. R. 2003. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international,* 63**,** 225-32.

65. Ahmad, T., Munir, A., Bhatti, S. H., Aftab, M. & Raza, M. A. 2017. Survival analysis of heart failure patients: A case study. *PloS one,* 12**,** e0181001.

66. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine,* 329**,** 977-86.

67. Heller, S. R. 2009. A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care,* 32 Suppl 2**,** S357-61.

68. Cherney, D. Z. I., Charbonnel, B., Cosentino, F., Dagogo-Jack, S., McGuire, D. K., Pratley, R., Shih, W. J., Frederich, R., Maldonado, M., Pong, A. & Cannon, C. P. 2021. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia,* 64**,** 1256-67.

69. Levin, A., Agarwal, R., Herrington, W. G., Heerspink, H. L., Mann, J. F., Shahinfar, S., Tuttle, K. R., Donner, J.-A., Jha, V. & Nangaku, M. 2020. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney international,* 98**,** 849-59.

70. van Raalte, D. H., Bjornstad, P., Heerspink, H. J. L., Persson, F. & Cherney, D. Z. I. 2021. Importance of standardizing renal outcomes in clinical trials: illustration by recent sodium glucose cotransporter 2 inhibitor studies.

71. KDIGO 2020. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney international,* 98**,** S1-s115.

72. Morales, J. & Schneider, D. 2014. Hypoglycemia. *The American journal of medicine,* 127**,** S17-24.

73. Zoungas, S., Patel, A., Chalmers, J., de Galan, B. E., Li, Q., Billot, L., Woodward, M., Ninomiya, T., Neal, B., MacMahon, S., Grobbee, D. E., Kengne, A. P., Marre, M. &

Heller, S. 2010. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England journal of medicine,* 363**,** 1410-8.

74. Brod, M., Wolden, M., Christensen, T. & Bushnell, D. M. 2013. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes, obesity & metabolism,* 15**,** 546-57.

75. Schopman, J. E., Geddes, J. & Frier, B. M. 2010. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice,* 87**,** 64-8.

76. Martín-Timón, I. & del Cañizo-Gómez, F. J. 2015. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World journal of diabetes,* 6**,** 912.

77. Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C. & Scheltens, P. 2006. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol,* 5**,** 64-74.

78. Abdelhafiz, A. H., Rodríguez-Mañas, L., Morley, J. E. & Sinclair, A. J. 2015. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis,* 6**,** 156-67.

79. Gill, G. V., Woodward, A., Casson, I. F. & Weston, P. J. 2009. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia,* 52**,** 42.

80. McCoy, R. G., Van Houten, H. K., Ziegenfuss, J. Y., Shah, N. D., Wermers, R. A. & Smith, S. A. 2012. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care,* 35**,** 1897-901.

81. Goto, A., Arah, O. A., Goto, M., Terauchi, Y. & Noda, M. 2013. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *Bmj,* 347**,** f4533.

82. Holstein, A. 2012. Hypoglykämie. Wie kann dieser Notfall verhindert werden?

83. Mehnert, H. 2013. Hypoglykämien fördern Herzinfarkte, Stürze und Demenz.

84. Goffrier, B., Schulz, M. & Bätzing, J. 2017. *Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015*.

85. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017. Bevölkerungsentwicklung bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.

86. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Berechnungsgrundlage zur Epidemiologie.

87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten.

88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gem. §13: Diabetes mellitus Typ 2).

89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2).

90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund euer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf.

91. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. Bevölkerungsstand. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

92. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln.

93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2018-B-215 und 2018-B-216.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-6 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 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Behandlungsmodus[b]**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin (STEGLATRO®)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	**Ertugliflozin:** Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. **1 x täglich; 5 mg-15 mg**	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Behandlungsmodus[b]**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	**Glibenclamid:** Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg Glibenclamid täglich. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich. **1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag**	Kontinuierlich	365
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	**Glimepirid:** Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. **1 x täglich; 1 mg-6 mg**	Kontinuierlich	365
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.				
a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1] b: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2-4] Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-6 dargestellten Behandlungsmodi basieren auf den jeweils gültigen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT [2-4]. 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.

Das zu bewertende Arzneimittel Ertugliflozin ist bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

Als Monotherapie bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.

In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 hat der G-BA für diese Patientenpopulation Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) als zVT benannt [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Behandlungsmodus[b]**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ertugliflozin (STEGLATRO®)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	**Ertugliflozin:** Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. **1 x täglich; 5 mg-15 mg**	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Behandlungsmodus[b]**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	**Glibenclamid:** Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg Glibenclamid täglich. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich. **1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag**	365
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	**Glimepirid:** Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. **1 x täglich; 1 mg-6 mg**	365
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.			
a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1] b: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2-4] Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an.

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 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin (STEGLATRO®)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	365	**Ertugliflozin:** 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	**Ertugliflozin:** 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	365	**Glibenclamid:** 1,75 mg-10,5 mg (1 Tablette zu 1,75 mg oder 1/2 Tablette zu 3,5 mg bis 2 + 1 Tabletten zu 3,5 mg)	**Glibenclamid:** 638,75 mg-3.832,5 mg (365 Tabletten zu 1,75 mg oder 182,5 Tabletten zu 3,5 mg bis 1.095 Tabletten zu 3,5 mg)
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	365	**Glimepirid:** 1 mg-6 mg (1 Tablette zu 1 mg bis 1 Tablette zu 6 mg)	**Glimepirid:** 365 mg-2.190 mg (365 Tabletten zu 1 mg bis 365 Tabletten zu 6 mg)
a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1]. b: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2[2-4]. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 3-8 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für alle zu berücksichtigenden Wirkstoffe (Ertugliflozin, Glimepirid und Glibenclamid). Der Verbrauch pro Gabe errechnet sich nach der in der Fachinformation vorgesehenen Dosierung bzw. dem Dosierungsintervall und den im Markt befindlichen Wirkstärken. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs werden in Analogie zu bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA (z. B. [5] in der Indikation T2DM ausschließlich die Erhaltungsdosierungen herangezogen [2-4]).

Aus den Angaben der Fachinformationen zu den Wirkstoffen Ertugliflozin, Glimepirid, und Glibenclamid ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen. Für Sulfonylharnstoff soll die Dosis bei unzureichender Stoffwechsellage bis zur täglichen Maximaldosis gesteigert werden. Auch bei Ertugliflozin sind in der Fachinformation Dosissteigerungen vorgesehen.

Die folgenden Berechnungen der Therapiekosten erfolgen analog zur Vorgehensweise des G-BA in zurückliegenden Diabetes-Verfahren (z. B. [6]).

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[b]**		**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[b]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ertugliflozin[c]	Steglatro 5 mg, 98 Tabletten (PZN 16351664)	127,60 EUR	119,38 EUR [1,77*; 6,45**]
	Steglatro 15 mg, 98 Tabletten (PZN 16351693)	127,60 EUR	119,38 EUR [1,77*; 6,45**]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Glibenclamid	z. B. GLIBENCLAMID AbZ 1,75 mg Tabletten, 180 St (PZN 01725047)	14,55 EUR (Festbetrag)	12,78 EUR [1,77*]
	z. B. GLIBENCLAMID AbZ 3,5 mg Tabletten, 180 St (PZN 01725018)	14,99 EUR (Festbetrag)	13,22 EUR [1,77*]
	z. B. MANINIL 5 Tabletten Blister, 120 St (PZN 04657004)	20,22 EUR	17,94 EUR [1,77*; 0,51**]
Glimepirid	z. B. GLIMEPIRID-CT 1 mg Tabletten, 180 St (PZN 01117968)	16,93 EUR (Festbetrag)	15,16 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID-CT 2 mg Tabletten, 180 St (PZN 01118057)	27,24 EUR (Festbetrag)	25,47 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID-ratiopharm 3 mg Tabletten, 180 St (PZN 01138947)	39,59 EUR (Festbetrag)	37,82 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID Heumann 4 mg Tabletten, 180 St (PZN 01693790)	50,41 EUR (Festbetrag)	48,64 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID HEXAL 6 mg Tabletten, 120 St (PZN 01047570)	54,99 EUR (Festbetrag)	53,22 EUR [1,77*]

* Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB 5
** Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 und Abs. 1a SGB 5 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel)

a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1]
b: Lauer-Taxe (Stand 15.10.2021) [7]
c: Meldebestätigung der IFA GmbH [8]

Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2021) verwendet. Gesucht wurden alle Produkte, deren Wirkstoffe in Tabelle 3-9 als Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels oder als Bestandteile der zVT genannt wurden; ausgeschlossen wurden Importarzneimittel, Arzneimittel mit dem Status „Außer Vertrieb“ und Klinikpackungen [7]. Aus den Suchergebnissen wurden weiterhin ausgeschlossen: Fixe Kombinationen mit sonstigen Wirkstoffen, Dosierungen oder Darreichungsformen, die nicht für Erwachsene zugelassen sind, Produkte mit Preis oberhalb des Festbetrags, Produkte ohne Preis.

Da Steglatro® noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet ist, werden die Kosten auf Basis der Meldebestätigung der IFA GmbH vom 29.10.2021 [8] angegeben. Die gesetzlichen Rabatte für Steglatro® wurden von MSD berechnet.

Es wurden die Kosten der wirtschaftlichsten Packung der Wirkstoffe in den jeweiligen Wirkstärken verwendet. Existiert ein Festbetrag, wurde dieser herangezogen, existieren zusätzlich noch gesetzliche Rabatte und sind diese in der Lauer-Taxe aufgeführt, wurden diese zusätzlich berücksichtigt. Der Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) beträgt 1,77 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 Fachinformation 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung[b]**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.[b]**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin (STEGLATRO®)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine

a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1]
b: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2-4]
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 3-10 erfolgte auf Basis der Fachinformationen zu den relevanten Wirkstoffen Ertugliflozin, Glimepirid und Glibenclamid. Für Ertugliflozin 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) sind zusätzliche Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören die verpflichtende Initialmessung sowie die begleitenden Kontrollen des Blut- und Harnzuckers. Aufgrund der patientenindividuellen Durchführung werden auch diese Kosten nicht als regelhafte GKV-Zusatzkosten bewertet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Keine	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung[b]**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ertugliflozin (STEGLATRO®)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung[b]**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1] b: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2-4] Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie[a])	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe[a]**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Ertugliflozin (STEGLATRO®)	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	444,63 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	444,63 EUR
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	13,40 EUR bis 80,42 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	13,40 EUR bis 80,42 EUR
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	30,74 EUR bis 153,38 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	30,74 EUR bis 153,38 EUR

a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1]

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten sind übergreifend für die Module 3A- 3E dargestellt im Excel Workbook [9]

Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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.

Versorgungskontext

Ertugliflozin (STEGLATRO®) ist bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

- Als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes [2].

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist. Die GKV Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 mit 364.000 T2DM Patienten quantifiziert.

Sowohl die Nationale Versorgungsleitlinie Typ 2- Diabetes als auch die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft sehen Metformin nach wie vor als Mittel der 1. Wahl an [10; 11]. Falls Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt, stehen mit Sulfonylharnstoffen, SGLT-2 Inhibitoren, DPP-4 Inhibitoren, GLP-1 Analoga und Insulinen weitere Therapiemöglichkeiten für eine Monotherapie zur Verfügung, wobei die letzteren beiden Arzneimittelgruppen eher späteren Therapiestadien vorbehalten sind (Glinide und alpha Glukosidasehemmer spielen in der Versorgung nur noch eine untergeordnete Rolle). Neu ist, dass die Abschätzung des Risikos für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse die Wirkstoffauswahl beeinflusst. Während bei Patienten ohne entsprechendes Risiko eine Metformin Monotherapie empfohlen wird, sehen beide Leitlinien für Patienten mit hohem Risiko (z. B. bei einer klinisch relevanten renalen Erkrankung) entweder eine Metformin Monotherapie oder die Kombination von Metformin plus einem SGLT-2 Inhibitor oder einem GLP-1 Rezeptoragonisten vor; bei Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung wird initial die Kombination von Metformin plus einem SGLT-2 Inhibitor oder einem GLP-1 Rezeptoragonisten empfohlen. Die Auswahl eines 2. Medikamentes bzw. die Therapieintensivierung mit einem zusätzlichen oder alternativen Medikament erfolgt entsprechend der Effekte auf priorisierte Endpunkte [10; 11].

Die Zunahme des therapeutischen Stellenwertes der SGLT-2 Inhibitoren sowie der GLP-1 Analoga basierend auf ihrem in den großen Endpunktstudien gezeigten kardiovaskulären und renalen Benefit für T2DM Patienten spiegelt sich auch in der Verordnungsrealität der GKV wider. Während Metformin im Jahr 2019 mit 649,7 Millionen definierten Tagesdosen (defined daily dose, DDD) (Veränderung gegenüber 2018: +3,5 %) und die DPP-4 Inhibitoren (405,7 Millionen DDD, Veränderung gegenüber 2018: +3,2 %) ein moderaten Zuwachs verzeichnen, zeigen die Gruppen der SGLT-2-Inhibitoren (178,9 Millionen DDD, Veränderung gegenüber 2018: +29,5 %) und der GLP-1 Analoga (678,7 Millionen DDD, Veränderung

gegenüber 2018: +12,5 %) ein deutliches Wachstum. Alle Insuline zusammen werden mit 844,3 Millionen DDD bei einem leicht rückläufigem Trend (Veränderung gegenüber 2018: -2,1 %) nach wie vor am häufigsten verordnet, die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe nimmt u. a. aufgrund ihrer unerwünschten Nebenwirkungen wie Hypoglykämien oder Gewichtszunahme im Vergleich zu anderen Antidiabetika weiter ab (129,7 Millionen DDD, Veränderung gegenüber 2018: -14,1 %) [12].

Mit Ertugliflozin (STEGLATRO®) steht neben Empagliflozin und Dapagliflozin in Deutschland der dritte SGLT-2-Inhibitor als neuartige Therapieoption zur Behandlung von T2DM Patienten zur Verfügung. Neben den Leitlinienempfehlungen existieren weitere Faktoren wie bestehende Regulierungsmechanismen, insbesondere für Arzneimittel zur Behandlung des T2DM auf nationaler sowie regionaler Ebene, Disease Management Programme (DMP), Arzneimittelvereinbarungen, Selektivverträge oder auch Vereinbarungen von Praxisbesonderheiten, die Einfluss auf das Verordnungsgeschehen nehmen. Die Auswirkungen dieser Steuerungsfaktoren auf den Versorgungsalltag sowie die potentielle Verfügbarkeit weiterer medikamentöser Alternativen für T2DM Patienten in Deutschland tragen zu der Komplexität der Bestimmung möglicher Versorgungsanteile von Ertugliflozin bei, so dass auf eine Quantifizierung an dieser Stelle verzichtet wird.

Eine belastbare 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 weitere Faktoren, die die Versorgungsanteile von Ertugliflozin beeinflussen können, diskutiert.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Ertugliflozin bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert [2]. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie erhalten können.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

In der Studie VERTIS MONO wird die Monotherapie einer Gabe von 5 mg Ertugliflozin bzw. 15 mg Ertugliflozin versus Placebo bei T2DM Patienten verglichen. Insgesamt brachen nur sehr wenige Patienten in den Ertugliflozin Armen die Studien wegen eines unerwünschten Ereignisses ab: im Ertugliflozin 5 mg Arm waren es 4 Patienten (2,6 %), im Ertugliflozin 15 mg Arm 3 Patienten (2,0 %), womit die Abbruchrate unter Placeboniveau lag (5 Patienten bzw. 3,3 %) [13].

Patientenpräferenzen

Patienten mit T2DM messen vor allem der effektiven Blutzuckerkontrolle sowie der Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hypoglykämischer Episoden

und Gewichtszunahme eine zentrale Bedeutung zu [14-16]. Orale Therapien werden dabei gegenüber Injektionsregimen bevorzugt, da sich Patienten häufig mit einer Injektionstherapie überfordert fühlen, Angst vor der Nadel oder Schmerzen beim Spritzen haben, was die Lebensqualität negativ beeinträchtigen kann [17; 18].

Ertugliflozin als Monotherapie bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, stellt daher eine Therapieoption dar, die maßgeblich auf die vorrangigen Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten ist. Das Auftreten von Genital- und Harnwegsinfektionen spielt dabei nur eine untergeordnete Rolle [14; 15; 19].

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 genannten Vielzahl und Komplexität von Einflussfaktoren im Bereich T2DM auf das Verordnungsgeschehen in Deutschland können keine belastbaren Prognosen hinsichtlich künftiger Versorgungsanteile getroffen werden. Darüber hinaus werden die Jahrestherapiekosten nicht mehr für die gesamte GKV dargestellt, so dass sich die Darstellung etwaiger Änderungen erübrigt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde für dieses Kapitel nicht durchgeführt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten je Therapieregime des T2DM wurden die entsprechenden Fachinformationen der relevanten Arzneimittel sowie vorangegangene G-BA Beschlüsse zu Nutzenbewertungen von Antidiabetika herangezogen. Dieselben Quellen fanden Anwendung für die Berechnung von zusätzlichen Kosten im Rahmen der GKV. Für zentral zugelassene, patentgeschützte Arzneimittel wurde die aktuelle deutsche SmPC von der Website der European Medicines Agency (https://www.ema.europa.eu) heruntergeladen; für generisch verfügbare Wirkstoff und Insuline wurden exemplarische Fachinformationen herangezogen.

Angaben zu Preisen, gesetzlichen Rabatten und Festbeträgen wurden der Lauer-Taxe, Stand 15.10.2021 entnommen.

Zur Darstellung der Versorgungsanteile wurden die entsprechenden Leitlinien, das Arbeitspapier des IQWiG zur Bestimmung der Patientenzahlen, die Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Antidiabetika laut Arzneiverordnungsreport sowie die entsprechenden Studien und Fachinformationen herangezogen.

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) 2018. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2018-B-215 und 2018-B-216.

2. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021.

3. AbZ-Pharma GmbH 2018. Fachinformation Gliben-CT, Stand: Juli 2018.

4. Aristo Pharma GmbH 2019. Fachinformation Glimepirid Aristo, Stand: März 2019.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum 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 – Ertugliflozin/Sitagliptin.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ertugliflozin/Sitagliptin (Therapiekosten).

7. Lauer 2021. Ertugliflozin.

8. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH 2021. IFA Meldebestätigung für STEGLATRO®.

9. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Kostenrechnung.

10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Verfügbar unter: http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de [Zugriff am 17.08.2021].

11. Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A. L., Gallwitz, B., Kellerer, M., Klein, H. H., Müller-Wieland, D., Nauck, M. A., Reuter, H.-M. & Siegel, E. 2020. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel,* 15**,** S65-S92.

12. Schwabe, U. & Ludwig, W.-D. 2020. Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

13. Terra, S. G., Focht, K., Davies, M., Frias, J., Derosa, G., Darekar, A., Golm, G., Johnson, J., Saur, D., Lauring, B. & Dagogo-Jack, S. 2017. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes, obesity & metabolism,* 19**,** 721-8.

14. Bøgelund, M., Vilsbøll, T., Faber, J., Henriksen, J. E., Gjesing, R. P. & Lammert, M. 2011. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Current medical research and opinion,* 27**,** 2175-83.

15. Gelhorn, H. L., Stringer, S. M., Brooks, A., Thompson, C., Monz, B. U., Boye, K. S., Hach, T., Lund, S. S. & Palencia, R. 2013. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes, obesity & metabolism,* 15**,** 802-9.

16. Mohamed, A. F., Zhang, J., Johnson, F. R., Lomon, I. D., Malvolti, E., Townsend, R., Ostgren, C. J. & Parhofer, K. G. 2013. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: patient preferences. *Diabetes & metabolism,* 39**,** 397-403.

17. Korytkowski, M. 2002. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity,* 26 Suppl 3**,** S18-24.

18. Kulzer, B. 2005. Depressionen sind eine Barriere in der Diabetestherapie: Je trauriger der Patient, desto schlechter die Blutzuckereinstellung. *Mmw-fortschritte Der Medizin,* 147**,** 37-40.

19. Fadini, G. P., Bonora, B. M., Mayur, S., Rigato, M. & Avogaro, A. 2018. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 20**,** 740-4.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 STEGLATRO® 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 die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weitere medizinischen Personals

Anwendungsgebiet

STEGLATRO® ist zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

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

Zu Studienergebnissen im Hinblick auf die Kombinationen von Therapien, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, die kardiovaskulären Ereignisse und die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 [der Fachinformation STEGLATRO®].

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Gemäß der Fachinformation STEGLATRO® ist keine Begrenzung der Behandlungsdauer vorgesehen.

Weitere Informationen bzgl. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit STEGLATRO® 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 STEGLATRO® 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 hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle hängt von der Nierenfunktion ab, sodass die glykämische Wirksamkeit bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion verringert ist, und wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ausbleibt (siehe Abschnitt 4.2) [der Fachinformation STEGLATRO®].

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

Die Überwachung der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn der Behandlung mit Ertugliflozin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung.
- Häufiger bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl unter 60 ml/min.

Der Beginn einer Behandlung mit diesem Arzneimittel wird bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 45 ml/min/1,73 m^2 oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) unter 45 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) [der Fachinformation STEGLATRO®].

Bei Patienten mit einer eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 sollte eine Steglatro-Behandlung mit 5 mg begonnen und zur Blutzuckerkontrolle bei Bedarf auf 15 mg hochtitriert werden.

Da die blutzuckersenkende Wirkung von Ertugliflozin bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion verringert und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wahrscheinlich nicht vorhanden ist, sollte, falls eine weitere Blutzuckerkontrolle erforderlich ist, die zusätzliche Gabe anderer antihyperglykämischer Arzneimittel in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer eGFR anhaltend unter 30 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl anhaltend unter 30 ml/min sollte die Behandlung mit STEGLATRO® abgebrochen werden.

Steglatro sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) oder bei dialysepflichtigen Patienten nicht angewendet werden, da keine klinischen Daten vorliegen, welche die Wirksamkeit bei diesen Patienten belegen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Leberfunktion ist eine Dosisanpassung für Ertugliflozin nicht erforderlich. Die Anwendung von Ertugliflozin 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 Ertugliflozin wird nicht empfohlen. Die Nierenfunktion und das Risiko einer Hypovolämie sollten beachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ertugliflozin 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 sollten die üblichen unterstützenden Maßnahmen (z. B. Elimination von noch nicht aufgenommenem Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung des Patienten und Einleiten unterstützender Maßnahmen) gemäß dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten ergriffen werden. Die Elimination von Ertugliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht.

Anforderung an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Art der Anwendung

STEGLATRO® 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 weitere Wechselwirkungen

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 Ertugliflozin 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.

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 II B - 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 (Periodic Safety Update Reports [PSURs])

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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 (marketing authorization holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der MAH 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 3-14 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers 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 (der Fachinformation STEGLATRO®).

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 (der Gebrauchsinformation STEGLATRO®).

Tabelle 3-14: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Diabetische Ketoazidose (DKA) mit untypischem Erscheinungsbild	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einschließlich: Zielgerechter Follow-up-Fragebogen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie 8835-062/ Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (Post-authorization safety study, PASS) zur Bewertung des Risikos einer DKA bei Typ-2-Diabetes mellitus-Patienten, die mit Ertugliflozin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln behandelt wurden
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Anwendung in Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse IV	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: 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

Steglatro ist zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

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

Zu Studienergebnissen im Hinblick auf die Kombinationen von Therapien, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, die kardiovaskulären Ereignisse und die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 [der Fachinformation STEGLATRO®].

Dauer der Anwendung

Gemäß der Fachinformation STEGLATRO® ist keine Begrenzung der Behandlungsdauer vorgesehen.

Dosierung

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

Wenn Ertugliflozin 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 Ertugliflozin entsprechend zu korrigieren.

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

Art der Anwendung

STEGLATRO® 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 den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

STEGLATRO® sollte nicht bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus angewendet werden.

Hypotonie/Hypovolämie

Ertugliflozin verursacht eine osmotische Diurese, die zu einem intravaskulären Volumenmangel führen kann. Demzufolge kann eine symptomatische Hypotonie nach Beginn

der Behandlung mit STEGLATRO® insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (e-GFR unter 60 ml/min/1,73 m^2 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 STEGLATRO® 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 e-GFR. Anstieg des Serumkreatinins und Abnahme der e-GFR 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 Ertugliflozin 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 Ertugliflozin 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 einschließlich Ertugliflozin erhielten. 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 diabetischen Ketoazidose 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 Ertugliflozin sofort abzusetzen.

Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus kommen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Ertugliflozin kann erneut aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Ertugliflozin 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 SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-1 Diabetes ist bisher nicht belegt und Ertugliflozin 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 SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Im Rahmen der Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Endpunkte (*cardiovasular outcome)* VERTIS-CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy an Safety, CardioVascular), einer Studie bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, wurden hinsichtlich nicht-traumatischer Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) mit einer Inzidenz von 2,0 % (0,57 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), 2,1 % (0,60 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) bzw. 1,6 % (0,47 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) für die Ertugliflozin 5 mg-, Ertugliflozin 15 mg- bzw. Placebogruppen beobachtet. Die Ereignisraten für Amputationen der unteren Gliedmaßen waren 0,75 bzw. 0,96 versus 0,74 Ereignisse pro 100 Patientenjahre für Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg versus Placebo. Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) ist in klinischen Langzeitstudien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus mit SGLT2-Inhibitoren beobachtet worden. Es ist nicht bekannt, ob dies einen Klasseneffekt darstellt. Daher ist es wichtig Patienten mit Diabetes eine routinemäßige vorbeugende Fußpflege zu empfehlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle hängt von der Nierenfunktion ab, sodass die glykämische Wirksamkeit bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion verringert ist, und wahrscheinlich bei Patienten mit

schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ausbleibt (siehe Abschnitt 4.2) [der Fachinformation STEGLATRO®].

Der Beginn einer Behandlung mit Steglatro wird bei Patienten mit einer eGFR unter 45 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl unter 45 ml/min nicht empfohlen. Bei einer eGFR anhaltend unter 30 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl anhaltend unter 30 ml/min sollte die Behandlung mit Steglatro aufgrund einer verringerten Wirksamkeit abgebrochen werden.

Die Überwachung der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn der Behandlung mit Ertugliflozin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2) [der Fachinformation STEGLATRO®].
- Häufiger bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl unter 60 ml/min.

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. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit Ertugliflozin 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 SGLT-2-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. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.

Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich

der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist STEGLATRO® abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für eine Hypovolämie und eine eingeschränkte Nierenfunktion haben. Patienten über 65 Jahre, die mit Ertugliflozin behandelt wurden, hatten eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie als jüngere Patienten. In der Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Endpunkte VERTIS-CV waren Sicherheit und Wirksamkeit ähnlich bei Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, verglichen mit Patienten unter 65 Jahren.

Herzinsuffizienz

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Ertugliflozin bei Schwangeren vor. Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien kann Ertugliflozin die Entwicklung und Reifung der Nieren beeinflussen. Deshalb sollte STEGLATRO® während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ertugliflozin in die Muttermilch übergeht, oder Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder oder auf die Milchbildung hat. Ertugliflozin geht in die Milch von laktierenden Ratten über und 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 2 Lebensjahre bei möglicher Exposition durch das Stillen stattfindet, kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. STEGLATRO® sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Ertugliflozin auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Ertugliflozin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Anwendung von STEGLATRO® 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 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 beizutragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen zur 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 [1-4]. 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) STEGLATRO® [3]. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) STEGLATRO® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) STEGLATRO® ist als Referenz diesem Dossier beigefügt.

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) 2018. Assessment report STEGLATRO® Procedure No. EMEA/H/C/004315/0000.

2. European Medicines Agency (EMA) 2021. Assessment report STEGLATRO®.

3. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021.

4. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Risk Management Plan Version 2.1.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.

Nr.	**Bezeichnung der ärztlichen Leistung**	**Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)**	**Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)**
	Es fallen gemäß Fachinformation keine Leistungen an, die im Rahmen des EBM zu berücksichtigen sind.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Steglatro® (Ertugliflozin) [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021.