

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Ertugliflozin (STEGLATRO<sup>®</sup>)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 B**

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

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
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
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 .....	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	72
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	26
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	34
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	58
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	59
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. ....	73

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation
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
DDD	Defined Daily Dose
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
e-GFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes
FDA	Food an Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1 RA	Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist
HbA1c	Hämoglobin A1c
HHF	Hospitalization for heart failure (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz)
I. E.	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kcal	Kilokalorie
MACE	Major cardiovascular event (schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis)
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGLT-2	Natrium-Glucose-Co-Transporter 2
T2DM	Typ-2 Diabetes mellitus
UACR	Urinäre Albumin/ Kreatinin Ratio
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<sup>®</sup>** 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.

Im Zuge des Beratungsgesprächs vom 25. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-234, [1]) 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 Glimperid),

–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 3B bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Als zVT für eine Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, wurde vom G-BA am 14. Februar 2019 Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) oder Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist, bestimmt [2].

Für Liraglutid gilt darüber hinaus die Einschränkung, dass der Wirkstoff nur in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zVT fungiert (zur Operationalisierung der manifesten kardiovaskulären Erkrankung siehe entsprechendes Studienprotokoll [2]).

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 Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, wurde vom G-BA Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) oder Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist, bestimmt [2].

Für Liraglutid gilt darüber hinaus die Einschränkung, dass der Wirkstoff nur in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zVT fungiert (zur Operationalisierung der manifesten kardiovaskulären Erkrankung siehe entsprechendes Studienprotokoll [2]).

MSD führt die Nutzenbewertung gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) als zVT durch.

Zum einen sind nur Metformin + Sulfonylharnstoff und Metformin + Empagliflozin als zVT für das gesamte Anwendungsgebiet B benannt, wohingegen Metformin + Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zVT in Frage kommt.

Zum anderen liegt mit VERTIS-SU eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studie vor, bei der die Gabe von Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg zusätzlich zu Metformin bei T2DM Patienten gegenüber Glimepirid zusätzlich zu Metformin verglichen wird; somit liegt für die zVT Metformin + Sulfonylharnstoff direkt vergleichende Evidenz vor, während dies für die zVT Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid nicht der Fall ist.

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 [2].

### 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) 2021. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-234.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2018-B-215 und 2018-B-216.

## 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.*

Die modulübergreifende Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.2.1 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben auf diese Darstellung verwiesen.

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 Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

### 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.*

Die modulübergreifende Beschreibung der Therapieziele, Therapie des T2DM sowie die Behandlungssituation wurden bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.2.2 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben auf diese Darstellung verwiesen.

#### **Limitationen bestehender Therapieoptionen und therapeutischer Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert**

Entsprechend der Fachinformation ist eine Therapie mit Ertugliflozin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert [1].

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

Für das vorliegende Modul 3B wählt der pharmazeutische Unternehmer (pU) eine Therapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) als zVT aus.

Besonders relevant für Patienten mit T2DM ist es, das bereits erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch die Einnahme der blutzuckersenkenden Medikation nicht weiter zu erhöhen. Aus diesem Grund müssen neu zugelassene Antidiabetika seit dem Jahr 2008 den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen [2]. Therapieempfehlungen internationaler Fachgesellschaften wie ADA und EASD haben eine Reduktion von Folgeerkrankungen wie die Herz- bzw. Niereninsuffizienz als Therapieziele für Patienten mit T2DM aufgenommen [3]. Unter Berücksichtigung der derzeit vorliegenden Evidenz werden auch in der aktuellen Auflage der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für Patienten mit einem T2DM die primäre Risikoreduktion für bestimmte kardiovaskuläre und renale Ereignisse durch die Gabe von Medikamenten als wichtiges Therapieziel hervorgehoben [4]. Weitere Aspekte, darunter die Auswirkung von Therapien auf Hypoglykämierisiko oder Körpergewicht zum Beispiel behalten weiterhin einen hohen Stellenwert. Entsprechend sollen die Effekte der Sulfonylharnstoffe plus Metformin und von Ertugliflozin in der Zweifachtherapie bezogen auf wichtige, in der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) priorisierte klinische Outcomes nachfolgend verglichen werden: kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, renale Ereignisse, Hypoglykämierisiko, Auswirkung auf den Hämoglobin A1c (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 [5]. 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 [5]. 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)-Hemmern 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 [1]. Eine weitere unerwünschte Wirkung von Sulfonylharnstoffen ist die mit dieser Therapie assoziierte Gewichtszunahme.

Mit wenigen Ausnahmen sind Sulfonylharnstoffe bei nachlassender Nierenfunktion mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, e-GFR)  $< \text{ml/min/1,73 m}^2$  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 – ein Trend der sich zunehmend fortsetzt [4; 6; 7].

Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (sodium glucose cotransporter-2, SGLT-2)-Inhibitoren, die sogenannten Gliflozine, hemmen den Natrium-Glucose-Co-Transporter-2 im proximalen Tubulus der Niere. SGLT-2 Transporter sind für die Rückresorption von ca. 90 % der filtrierte Glukose verantwortlich [8]. Die reversible, hochpotente, selektive Hemmung dieser Transporter bewirkt eine Reduktion der Glukoserückresorption, eine vermehrte urinaire Ausscheidung von Glukose ist die Folge.

Die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Ertugliflozin ist mit Glimpirid vergleichbar, eine randomisierte kontrollierte Phase 3 klinische Studie ergab 52 Wochen nach Studienbeginn eine HbA1c Senkung [Kleinstquadratmittelwerte (95 % Konfidenzintervall)] von 0,6% (0,7; 0,5), 0,6% (0,6; 0,5), bzw. 0,7% (0,8; 0,7) mit Ertugliflozin 15 mg, Ertugliflozin 5 mg bzw. Glimpirid (im Mittel 3,0 mg täglich) [9]. Über die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle hinaus führen SGLT-2-Inhibitoren auch zu einer Gewichtsabnahme und einer Blutdrucksenkung.

Hinsichtlich sicherheitsrelevanter Aspekte ist an erster Stellen ein deutlich erhöhtes Risiko für Genitalinfektionen. Sie treten bei etwa 10 % der Behandelten auf, wobei Frauen und Patienten mit Genitalmykosen in der Vorgeschichte deutlich häufiger betroffen sind [7; 10]. Ihr Verlauf ist meist harmlos, sie gehen jedoch – insbesondere zu Beginn einer Therapie – mit einer erhöhten Abbruchrate einher. Das Risiko für Harnwegsinfekte ist nicht signifikant erhöht [7]. Werden Gliflozine zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben, können Hypoglykämien vermehrt auftreten. Durch den Wirkmechanismus bedingt kann es außerdem zu Volumenmangel kommen.

Unter Therapie mit SGLT-2-Hemmern wurden atypische diabetische Ketoazidosen dokumentiert [11], mit nur mäßig erhöhten oder sogar normalen Blutzuckerwerten. Solche Ereignisse sind selten: ca. 0,1 %/Jahr in dem kontrollierten Setting klinischer Studien, bis zu 0,5 %/Jahr in Routedaten [12-14]. Begünstigende Faktoren wie eine rasche und deutliche Reduktion der Insulindosis, drohende Dehydratation, katabole Zustände (langes Fasten, übermäßige körperliche Belastung) u.a. sind zu vermeiden, vor größeren elektiven Operationen bzw. bei Notfällen und akuten Erkrankungen sind SGLT-2-Inhibitoren abzusetzen bzw. zu pausieren [1; 7].

Die Fournier-Gangrän, eine Sonderform der nekrotisierenden Faszitis ist eine sehr seltene, schwere, potenziell lebensbedrohliche Infektion lokalisiert an der Genital-, Perineal- und Perianalregion wurde mit einer Behandlung mit SGLT-2-Hemmer in Verbindung gebracht [4; 15]. Eine Metaanalyse aus 84 randomisierten, kontrollierten Studien ermittelte eine Rate von 3,53 Fälle pro 100.000 Patientennjahre [7; 16].

Der SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin ging im Canagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS)-Programm mit einem signifikant erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten im Vergleich zu Placebo einher. Ein entsprechender Warnhinweis wurde in die Produktinformation der SGLT-2-Inhibitoren aufgenommen [17]. 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 gegenüber 1,6 %). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant [18]. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen, präventiven Fußpflege ist in den Fachinformationen aller SGLT-2-Inhibitoren vermerkt.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde (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 [4; 19]. Eine signifikante Erhöhung der Frakturraten konnte jedoch weder in Metaanalysen klinischer Studien noch in Versorgungsdaten festgestellt werden [20; 21]. Auch unter Ertugliflozin gab es diesbezüglich keine Unterschiede zu Placebo [18].

### **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 [22]. Neue Antidiabetika sollen seit dem Jahr 2008 den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen [2]. Dazu wird das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (major cardiovascular event, MACE) als kombinierter Endpunkt aus folgenden Ereignissen beurteilt: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall (MACE ) oder unter Einbindung einer Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (MACE plus). Entsprechend große Endpunktstudien mit Gliptinen und Gliflozinen wurden bereits bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten durchgeführt.

#### *Limitationen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen*

Mehrere retrospektive Beobachtungsstudien, eine große randomisierte, pragmatische Studie, Analysen aus Registerdaten und deren Metaanalysen sowie Cochrane-Reviews hatten keine Vorteile für Sulfonylharnstoffe 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 [7; 23-25]. Der Sulfonylharnstoff Glimpirid (1-4 mg/Tag) wurde in der Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimpiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA) Studie mit dem Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer Linagliptin (5 mg/Tag), jeweils als Add-on zur Standardtherapie in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit [26] verglichen. Dabei wurden 6.042 Menschen mit einem T2DM und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (Medianes 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: Glimpirid 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 [4; 7; 26].

#### *Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin*

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Ertugliflozin wurde in der Endpunktstudie VERTIS CV belegt [18]. Darin hatten 8.246 Patienten mit einem unzureichend eingestellten T2DM und manifester arteriosklerotischer Erkrankung randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie erhalten. Der Verlauf metabolischer Parameter: HbA1c-Werte, Körpergewicht und systolischer Blutdruck entsprach dem bekannten Profil der SGLT-2-Hemmern. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem (CV) Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (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 CV-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: Ereignisrate 2,5 % unter Ertugliflozin, 3,6 % unter Placebo; HR (95 % KI) 0,70; (0,54; 0,90),  $p = 0,006$  und stimmte so mit den Ergebnissen vorheriger 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 kardiovaskulärer Endpunktstudien mit SGLT-2-Hemmern vergleichbar [18].

Bezogen auf die kardiovaskulären Ereignisse (MACE) sind die Studienergebnisse mit verschiedenen SGLT-2-Inhibitoren zwar heterogen. Es werden jedoch dabei multifaktorielle Ereignisse untersucht. Hinsichtlich der Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz dagegen zeigen diese Ergebnisse ein einheitliches Bild, gar in einem vergleichbaren Umfang. Ergebnisse von Metaanalysen untermauern die Therapieempfehlungen zahlreicher 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]. In den aktualisierten Leitlinie 2021 zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird der Einsatz dieser Substanzen empfohlen bei Patienten mit T2DM und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zur Reduktion von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen, terminalen Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Todesfällen [28].

#### *FAZIT:*

Die Endpunktstudie mit Glimепirid und Linagliptin hat eine vergleichbare kardiovaskuläre Sicherheit der untersuchten Substanzen belegt und damit die jahrzehntelange Debatte um die kardiovaskuläre Sicherheit von Glimепirid gelöst. Vorteile konnten nicht gezeigt werden. Ertugliflozin hat sich in der VERTIS CV Studie ebenfalls als kardiovaskulär sicher gezeigt. Darüber hinaus hat Ertugliflozin jedoch 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. 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 [29]. Diese kann bei nahezu 30 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes festgestellt werden, häufig von einer Hypertonie begleitet - ein wichtiger Faktor, der das Entstehen und Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie begünstigt [30]. 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 [31]. 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 United Kingdom Prospective Diabetes Study (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 T1DM überein [33]. 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 Photokoagulationen. 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 Diamicon-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Studie [34] mit einer 20 %igen Reduktion der diabetischen Nephropathie einher. Bemerkenswerterweise 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 [35]. 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). In beiden Analysen war die Anzahl der Dialysen/Transplantationen bzw. der Todesfälle vergleichbar und sehr niedrig über alle Studienarme hinweg.

Das Konsensus Papier der internationalen Fachgesellschaft für Nephrologie (International Society for Nephrology, ISN) nimmt sich als Ziel aussagekräftige, einheitliche Endpunkte zur Evaluierung der Nierenfunktion in klinischen Studien zu erarbeiten, um so eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen [36]. Erste Kenntnisse über die nephroprotektiven Auswirkungen der SGLT-2-Hemmer stammen aus klinischen Studien an Patienten mit T2DM und einem hohen kardiovaskulären bzw. eher niedrigen renalen Risiko und bauten daher auf Surrogatparameter für die Schätzung der Effekte dieser Substanzen hinsichtlich der Nierenfunktion auf. Eingesetzt wurde eine 40 %-, 50 %- oder 57 %-ige Reduktion der e-GFR, kombiniert mit niedrigprävalenten Ereignissen wie Nierenersatztherapie/Dialyse oder renalem Tod. In der VERTIS CV Studie ergab sich mit Ertugliflozin eine numerische Reduktion der Nierenendpunkte, statistisch nicht signifikant. Jedoch wurde hier als Nierenendpunkt eine drastische Verschlechterung der Nierenfunktion gewählt: eine Verdoppelung des Serumkreatinins entspricht einer ca. 57 % Reduktion der e-GFR. Solche Ereignisse kamen in der Studienpopulation mit einem überwiegend niedrigen renalen Risiko (wie der geringe e-GFR-Abfall im Placebo-Arm bestätigt) selten vor [[37]. Die Untersuchung eines weniger ausgeprägten Nierenfunktionsabfalls 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 renale Parameter in den Endpunktstudien [35; 37].

Darüber hinaus bewirkte Ertugliflozin eine niedrigere Progression der Albuminurie: 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). Auch erreichten Patienten mit Ertugliflozin häufiger eine Regression der Albuminurie: Ereignisrate lag bei 87,7/1000 Personenjahre gegenüber 72,3 im Placebo-Arm, HR (95 % KI) 1,23 (1,10; 1,36). Außerdem war eine Reduktion der urinären Albumin/ Kreatinin Ratio (UACR) mit Ertugliflozin zu verzeichnen, ausgeprägter bei Patienten mit Albuminurie und über die Dauer der Studie aufrechterhalten.

Der Abfall in der e-GFR-Kurve im Laufe der Zeit war unter Ertugliflozin abgeschwächt, die Filtrationsleistung blieb erhalten: die Placebo-adjustierte Veränderung der e-GFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, [95 % KI]) zu Monat 60 vs. Ausgang lag bei 2,06 [0,81; 3,31], 2,59 [0,79; 4,38] bzw. 5,80 [2,11; 9,48] bei Teilnehmern mit Normo-, Mikro- bzw. Makroalbuminurie. Damit bestätigt Ertugliflozin die in früheren Studien festgestellten nephroprotektiven Auswirkungen der SGLT-2-Hemmer: eine Risikoreduktion für renale Ereignisse samt einer Reduktion der Albuminurie und Erhalt der Filtrationsrate über die Zeit im Vergleich zu Placebo [35].

#### *FAZIT:*

Eine Verbesserung der Blutzucker- und Blutdruckeinstellung kann eine Reduktion der renalen Diabeteskomplikationen bewirken. Als wirksame Antidiabetika tragen Sulfonylharnstoffe dazu bei. Jenseits der Blutzuckerreduktion jedoch gibt die Datenlage weder ein Erhalt 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<sup>2</sup> und Makroalbuminurie) eine erhebliche Reduktion bezüglich des Neuauftretens einer chronischen Niereninsuffizienz beziehungsweise relevanter Verschlechterung der Nierenfunktion durch den 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 T2DM und eingeschränkter Nierenfunktion in internationalen Leitlinien explizit empfohlen wird [38].

### **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 [39]. Hypoglykämien beeinträchtigen erheblich die Lebensqualität der Patienten. Darüber hinaus führen sie zu weiteren Schädigungen des bereits pathologisch veränderten Gefäßsystems. Zahlreiche Komplikationen sind die Folge. [40]. Die Angst der Patienten vor Unterzuckerungen hat zudem weitreichende Konsequenzen, was die Qualität der tatsächlich erreichten Glukoseeinstellung im Praxisalltag betrifft [41]. In Deutschland wurde die Inzidenz schwerer hypoglykämischer Ereignisse vornehmlich mit dem Einsatz von Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen oder Insulin in Verbindung gebracht [42].

#### *Limitationen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen*

Übereinstimmend mit früheren Daten wurden in einer kontrollierten klinischen Phase III Studie unter Glimepirid deutlich häufiger Hypoglykämien im Vergleich zu Ertugliflozin dokumentiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit T2DM unzureichend eingestellt auf

Metformin  $\geq$  1500 mg/Tag, mit einem HbA1c zwischen 7,0 % und 9,0 % zum Studienbeginn. Sie erhielten doppelblind randomisiert über eine Dauer von 52 Wochen Ertugliflozin 5mg, Ertugliflozin 15 mg oder Glimepirid individuell auftitriert, beginnend mit 1 mg/Tag bis zu einer Dosierung von 6 mg/Tag oder gar – falls vertragen bzw. in dem jeweiligen Land zugelassen – 8 mg/Tag. [9]. Die mittlere Glimepirid-Dosierung betrug nach 52 Wochen 3,0 mg/Tag. Dabei hatten 60 % der Patienten mindestens 4 mg/Tag erhalten, die in Dosis-Wirkung Studien ermittelte höchstwirksame Dosierung [43]. Symptomatische Hypoglykämien wurden im Glimepirid-Studienarm bei 84 Patienten (19,2 %) dokumentiert, signifikant häufiger im Vergleich zu Ertugliflozin 5 mg (14 Patienten, 3,1 %) bzw. 15 mg (23 Patienten, 5,2 %),  $p < 0,001$ . 10 Patienten (2,3 %) hatten unter Glimepirid eine schwere Hypoglykämie erlitten, dagegen jeweils ein Patient (0,2 %) in jeder der zwei Ertugliflozin-Gruppen. Die Inzidenz aller dokumentierten Hypoglykämien (symptomatische und asymptomatische) war ebenfalls deutlich niedriger unter Ertugliflozin 5 mg ( $n = 25$  [5,6 %]) bzw. 15 mg ( $n = 36$  [8,2 %]) im Vergleich zu Glimepirid ( $n = 119$  [27,2 %]) [9]. Dieser Unterschied setzte sich im Laufe der Studie fort [44].

#### *Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin*

Ertugliflozin weist kein intrinsisches Hypoglykämierisiko auf. Ertugliflozin kann allerdings das Risiko für eine Hypoglykämie erhöhen, sofern es gemeinsam mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit Ertugliflozin notwendig sein die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu reduzieren [1]. Die gepoolten Ergebnisse von Placebo-kontrollierten Studien ergaben eine nur geringfügig höhere Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien bei Patienten unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (5,0 % bzw. 4,5 %) im Vergleich zu Placebo (2,9 %), die Inzidenz schwerer Hypoglykämien war unter Ertugliflozin gar identisch mit Placebo und lag in jeder Subgruppe bei jeweils 0,4 %. Studiendaten zeigen im direkten Vergleich signifikant höhere Inzidenzen von Hypoglykämien während der Anwendung von Sulfonylharnstoffen als Add-on zu Metformin im Vergleich zu Ertugliflozin.

#### *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 Entstehung 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 [5]. 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 [4].

#### *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.

In der zuvor erwähnten randomisierten klinischen Studie zeigten Patienten in den beiden Ertugliflozin-Gruppen 5 mg bzw. 15 mg jeweils eine Reduktion des Körpergewichts von -3,0 kg bzw. -3,4 kg nach 52 Wochen, während Patienten in der Glimperid-Gruppe im Schnitt +0,9 kg zugenommen hatten. Die mittleren Unterschiede vs. Glimperid (Kleinstquadratmittelwerte [95 % KI]) betragen somit -3,9 kg mit Ertugliflozin 5 mg (-4,4; -3,4) bzw. -4,3 kg mit 15 mg (-4,8; -3,8), jeweils signifikant  $p < 0,001$ . Die Behandlung mit Ertugliflozin ging auch mit einer Reduktion der systolischen Blutdruckwerte einher, mittlere Unterschiede zu Glimperid (Kleinstquadratmittelwerte [95 % KI] lagen bei -3,2 mmHg [-4,7; -1,7] für Ertugliflozin 5 mg bzw. bei -4,8 mmHg [-6,3; -3,2] für Ertugliflozin 15 mg ( $p < 0,001$  vs. Glimperid). Die Unterschiede zwischen Ertugliflozin und Glimperid hinsichtlich der diastolischen Blutdruckwerte waren ebenfalls statistisch signifikant, wenn auch weniger ausgeprägt (Kleinstquadratmittelwerte [95 % Konfidenzintervall] -1,2 (-2,2; -0,2) für Ertugliflozin 5 mg bzw. -1,5 (-2,5; -0,6) für Ertugliflozin 15 mg [9]. Diese Unterschiede blieben im Verlauf der Studien über 104 Wochen nahezu unverändert erhalten [44].

Eine HbA1c-Senkung von mindestens 0,5% (5,5 mmol/Mol) ohne symptomatische Hypoglykämien oder Gewichtszunahme wurde von 27,6 % bzw. 30 % der Patienten mit Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg erreicht, dagegen nur von 13,6 % der Patienten in der Glimperid-Gruppe [44].

#### *Stellenwert der Therapie mit Ertugliflozin*

Die Behandlung mit Ertugliflozin geht mit einer langanhaltenden Gewichtsreduktion von ca. 3 bis 4 kg einher. 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 eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von ca. 2,5 bis 4 mmHg [1]. 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 Gewichtszunahme einher und hat keinen Einfluss auf den Blutdruck. Unter Ertugliflozin dagegen können klinisch relevante Effekte sowohl auf Körpergewicht als auch auf Blutdruck erzielt werden.

**Zusammenfassung: 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 3B bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

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. Die Behandlung mit Ertugliflozin weist eine starke blutzuckersenkende Wirksamkeit bei einem sehr geringen Hypoglykämierisiko auf und geht mit günstigen metabolischen Effekten einher: Reduktion des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks sowie vermehrte Harnsäureausscheidung. In der kardiovaskulären Studie VERTIS CV hat sich Ertugliflozin als kardiovaskulär sicher erwiesen und bestätigte die bekannten Klasseneffekte hinsichtlich der Risikoreduktion für die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate mit Reduktion der Albuminurie. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil stimmte 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 kardiovaskulären 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<sup>2</sup> und Makroalbuminurie) wichtige Effekte zeigen können: Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate, reduzierte Verschlechterung einer Albuminurie bzw. stärkere Regression einer Albuminurie.

### **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 Glimperid: Sulfonylharnstoffe weisen das höchste Hypoglykämierisiko aller oralen Antidiabetika auf und gehen mitunter mit der Gefahr z. T. schwerer und prolongierter Hypoglykämien einher. 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.

### **Senkung von Körpergewicht und Blutdruck**

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

### **Fazit:**

Zusammenfassend bietet Ertugliflozin in der Zweifachtherapie 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 aufgrund von Herzinsuffizienz und der Verringerung des Risikos einer diabetischen Nephropathie eine attraktive Option vor allem gegenüber einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin, die in 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.*

Die modulübergreifende Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.2.3 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben zur Epidemiologie des Diabetes mellitus in Deutschland auf diese Darstellung verwiesen.

Außerdem sind die Kalkulationsschritte der Inzidenz- und Prävalenzzahlen der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [45].

*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.*

Die modulübergreifende Veränderung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.2.3 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Aussagen zur Entwicklung der Patientenzahl in den kommenden Jahren auf diese Darstellung verwiesen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	Ca. 733.714	Ca. 642.000

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 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 [46]. In seinen jüngsten Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen von Dulaglutid, Dapagliflozin sowie Semaglutid hat der G-BA jeweils auf die Zahlen des IQWiG Arbeitspapiers zurückgegriffen [47-49]. Daher zieht MSD die Zahlen dieser Beschlüsse heran, die für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Höhe von ca. 642.000 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 [50]. Die Anzahl der GKV Versicherten in Deutschland lag im Jahr 2019 bei 72.781.000 [51]. 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 ca. 733.714 Patienten.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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 Zweifachtherapie	Als Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Gering	Ca. 642.000

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 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 [52]. Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.2.2 aus Modul 4B. Die Anzahl der Patienten in der GKV ergibt sich aus Tabelle 3-2.

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Ertugliflozin im Anwendungsgebiet B für die gesamte Patientenpopulation vor. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.

### 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. Für die Bestimmung der Patientenzahlen wurde auf das entsprechende Arbeitspapier des IQWiG zurückgegriffen [46].

Außerdem sind die Kalkulationsschritte der Inzidenz- und Prävalenzzahlen der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [45].

### **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. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Fachinformation STEGLATRO<sup>®</sup>, Stand: Oktober 2021.
2. 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].
3. 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.
4. 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].
5. 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>.

6. 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>.
7. 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.
8. Wright, E. M., Loo, D. D. & Hirayama, B. A. 2011. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews*, 91, 733-94.
9. Hollander, P., Liu, J., Hill, J., Johnson, J., Jiang, Z. W., Golm, G., Huyck, S., Terra, S. G., Mancuso, J. P., Engel, S. S. & Lauring, B. 2018. Ertugliflozin Compared with Glimpiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 9, 193-207.
10. 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.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2018. Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine).
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2019. Rote-Hand-Brief zu SGLT-2-Inhibitoren. Risiko einer Fournier-Gangrän (nekrotisierende Faszitis des Perineums).
16. 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.
17. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2017. Information des BfArM zu SGLT-2-Inhibitoren: möglicherweise erhöhtes Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Mooradian, A. D. 2003. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Archives of internal medicine*, 163, 33-40.
23. 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*.
24. Varvaki Rados, D., Catani Pinto, L., Reck Remonti, L., Bauermann Leitão, C. & Gross, J. L. 2016. The Association between Sulphonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS medicine*, 13, e1001992.
25. Azoulay, L. & Suissa, S. 2017. Sulphonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care*, 40, 706-14.
26. 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.
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. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lyon, A. R., McMurray, J. J. V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F. & Kathrine Skibelund, A. 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42, 3599-726.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
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. 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.
34. Heller, S. R. 2009. A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2, S357-61.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. KDIGO 2020. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 98, S1-s115.

39. Morales, J. & Schneider, D. 2014. Hypoglycemia. *The American journal of medicine*, 127, S17-24.
40. 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.
41. 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.
42. Holstein, A. 2012. Hypoglykämie. Wie kann dieser Notfall verhindert werden?
43. Goldberg, R. B., Holvey, S. M. & Schneider, J. 1996. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol #201 Study Group. *Diabetes Care*, 19, 849-56.
44. Hollander, P., Hill, J., Johnson, J., Wei Jiang, Z., Golm, G., Huyck, S., Terra, S. G., Mancuso, J. P., Engel, S. S., Luring, B. & Liu, J. 2019. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Current medical research and opinion*, 35, 1335-43.
45. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Berechnungsgrundlage zur Epidemiologie.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten.
47. 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 neuer 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf).
48. 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).
49. 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).



50. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. Bevölkerungsstand. [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
51. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln.
52. 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 3-3 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 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Ertugliflozin:</b> 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. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Ertugliflozin:</b> 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. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Glibenclamid:</b> 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. <b>1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Ertugliflozin:</b> 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. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Glimepirid:</b> Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		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. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b>		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Glibenclamid:</b> 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. <b>1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten.	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	ausreichend kontrolliert	Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>		
		<b>Glimepirid:</b> 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. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b>	Kontinuierlich	365
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Empagliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e-GFR $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		25 mg. <b>1 x täglich; 10 mg-25 mg</b>		
Metformin + Liraglutid <sup>c</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Liraglutid:</b> Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen. <b>1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</b>	Kontinuierlich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				
<p>a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1]            b: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2-9].            c: Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1].            d: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].            Abkürzungen: e-GFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I. E.: Internationale Einheit(en); NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.</p>				

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

Die in Tabelle 3-3 dargestellten Behandlungsmodi basieren auf den jeweils gültigen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT [2] [3; 4; 6-10]. 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 Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Im Rahmen dieses Moduls wird beispielhaft die Kombination von Ertugliflozin mit Metformin oder mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit

einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 hat der G-BA für diese Patientenpopulation folgende zVT benannt [1]:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid (Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.

Die Kosten weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker werden nicht dargestellt, da zu erwarten ist, dass sie bei der Therapie mit Ertugliflozin in ähnlicher Höhe anfallen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Ertugliflozin:</b> 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	365



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg- 3.000 mg / Tag</b>	365
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Ertugliflozin:</b> 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. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	365
		<b>Glibenclamid:</b> 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.	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<b>1-2 x täglich; 1,75 mg- 10,5 mg / Tag</b>	
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Ertugliflozin:</b> 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. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	365
		<b>Glimepirid:</b> 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. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b>	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg- 3.000 mg / Tag</b>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<p><b>Glibenclamid:</b> 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. <b>1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag</b></p>	365
Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<p><b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b></p> <p><b>Glimepirid:</b> 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. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b></p>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	365
		<b>Empagliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e-GFR $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. <b>1 x täglich; 10 mg-25 mg</b>	365
Metformin + Liraglutid <sup>c</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<b>Liraglutid:</b> Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen. <b>1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</b>	365
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
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] [3-9]. c: Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1] d: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1]. Abkürzungen: e-GFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I. E.: Internationale Einheit(en); NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; 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 3-5 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 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	<b>Glibenclamid:</b> 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)	<b>Glibenclamid:</b> 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)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a)</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a)</sup>	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)
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glimепирид	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	<b>Glimепирид:</b> 1 mg-6 mg (1 Tablette zu 1 mg bis 1 Tablette zu 6 mg)	<b>Glimепирид:</b> 365 mg-2.190 mg (356 Tabletten zu 1 mg bis 365 Tabletten zu 6 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
		365	<b>Glibenclamid:</b> 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)	<b>Glibenclamid:</b> 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)
Metformin + Glimепирид	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
		365	<b>Glimепирид:</b> 1 mg-6 mg (1 Tablette zu 1 mg bis 1 Tablette zu 6 mg)	<b>Glimепирид:</b> 365 mg-2.190 mg (356 Tabletten zu 1 mg bis 365 Tabletten zu 6 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a)</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a)</sup>	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)
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
		365	<b>Empagliflozin:</b> 10 mg-25 mg (1 Tablette zu 10 mg bis 1 Tablette zu 25 mg)	<b>Empagliflozin:</b> 3.650 mg-9.125 mg (365 Tabletten zu 10 mg bis 365 Tabletten zu 25 mg)
Metformin + Liraglutid <sup>c)</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
		365	<b>Liraglutid:</b> 1,2 mg-1,8 mg (1 Dosis zu 1,2 mg bis 1 Dosis zu 1,8 mg)	<b>Liraglutid:</b> 438 mg-657 mg (365 Dosen zu 1,2 mg bis 365 Dosen zu 1,8 mg)
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>d)</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	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)
<p>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] [3-9].  c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1]  d: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I. E.: Internationale Einheit(en); NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 3-5 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für alle zu berücksichtigenden Wirkstoffe (Ertugliflozin, Metformin, Glimepirid, Glibenclamid, Humaninsulin, Liraglutid und Empagliflozin). 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. [11], S. 10) in der Indikation T2DM ausschließlich die Erhaltungsdosierungen herangezogen [2-9].

Aus den Angaben der Fachinformationen zu den Wirkstoffen Ertugliflozin, Metformin, Glimepirid, Glibenclamid, Liraglutid, Empagliflozin und Humaninsulin ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen. Für Metformin und Sulfonylharnstoff soll die Dosis bei unzureichender Stoffwechsellage bis zur täglichen Maximaldosis gesteigert werden. Auch bei Ertugliflozin, Liraglutid und Empagliflozin sind in der Fachinformation Dosissteigerungen vorgesehen. Bei Humaninsulin liegt der durchschnittliche Insulinbedarf gemäß Fachinformation häufig bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht, wobei die angestrebten Blutglukosespiegel individuell festzulegen sind. Für die weitere Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin wurden daher die Dosisempfehlungen der Fachinformationen berücksichtigt. Weiterhin wurde bei der Berechnung der Therapiekosten eine Spanne angegeben, falls die Fachinformation die Möglichkeit einer Aufdosierung erlaubt. Für Liraglutid wurde die Spanne von 1,2 mg bis 1,8 mg angegeben, da die Anfangsdosierung von 0,6 mg gemäß der Fachinformation schon spätestens nach einer Woche erhöht werden soll.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde (z. B. [11], S. 10). Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend dem amtlichen Mikrozensus 2017 [12] angenommen.

In einer Auswertung des Disease Management Programm zum Diabetes Mellitus Typ 2 lag bei Patientinnen und Patienten mit T2DM in allen Altersgruppen, Beitrittskohorten und untersuchten Jahren (2003 – 1. Halbjahr 2011) der durchschnittliche BMI der Männer über 29,5 und der Frauen über 30 [13]. Der durchschnittliche BMI im Mikrozensus betrug zum Vergleich bei erwachsenen Männern 26,7 und bei erwachsenen Frauen 25,1 [12]. Es liegt daher nahe, dass das Durchschnittsgewicht der Patienten mit T2DM weit über dem Durchschnittswert der erwachsenen Gesamtbevölkerung von 77,0 kg liegt. Mit dieser theoretischen Größe von 77,0 kg kommt es damit bei der Berechnung der Kosten für Insulin zu einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten. Mit einem höheren Gewicht steigt automatisch auch der Verbrauch an Insulin, was in der Folge höhere Kosten für das GKV-System bedeutet.

Die folgenden Berechnungen der Therapiekosten erfolgen analog zur Vorgehensweise des G-BA in zurückliegenden Diabetes-Verfahren (z. B. [14]).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-6 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 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	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) <sup>b</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>b</sup>	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ertugliflozin <sup>c</sup>	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**]
<b>Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels</b>			
Metformin	z. B. METFORMIN-ratiopharm 500 mg Filmtabletten, 180 St (PZN 01139042)	16,24 EUR (Festbetrag)	14,47 EUR [1,77*]
	z. B. METFORMIN 850 mg AAA-Pharma Filmtabletten, 180 St (PZN 09711694)	18,11 EUR (Festbetrag)	16,28 EUR [1,77*; 0,06***]
	z. B. METFORMIN 1.000 mg AAA-Pharma Filmtabletten, 180 St (PZN 09711702)	18,84 EUR (Festbetrag)	17,01 EUR [1,77*; 0,06***]
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*]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup>)</b>	<b>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)<sup>b</sup></b>		<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
	z. B. GLIMEPIRID HEXAL 6 mg Tabletten, 120 St (PZN 01047570)	54,99 EUR (Festbetrag)	53,22 EUR [1,77*]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
Metformin	z. B. METFORMIN- ratiopharm 500 mg Filmtabletten, 180 St (PZN 1139042)	16,24 EUR (Festbetrag)	14,47 EUR [1,77*]
	z. B. METFORMIN 850 mg AAA-Pharma Filmtabletten, 180 St (PZN 9711694)	18,11 EUR (Festbetrag)	16,28 EUR [1,77*; 0,06***]
	z. B. METFORMIN 1.000 mg AAA-Pharma Filmtabletten, 180 St (PZN 9711702)	18,84 EUR (Festbetrag)	17,01 EUR [1,77*; 0,06***]
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*]
Empagliflozin	z. B. JARDIANCE 10 mg Filmtabletten, 100 St (PZN 10262072)	192,40 EUR	180,59 EUR [1,77*; 10,04**]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	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) <sup>b</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>b</sup>
	z. B. JARDIANCE 25 mg Filmtabletten, 100 St (PZN 10262132)	192,40 EUR 180,59 EUR [1,77*; 10,04**]
Liraglutid	z. B. VICTOZA 6 mg/ml Injektionslg.i.e.Fertigpen, 10X3 ml (PZN 03277707)	570,70 EUR 537,94 EUR [1,77*; 30,99**]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	z. B. BERLINSULIN H Basal Pen Injektionssuspension, 10X3 ml (PZN 07221253)	89,70 EUR (Festbetrag) 81,71 EUR [1,77*; 6,22***]
Humaninsulin (Mischinsulin)	z. B. INSUMAN Comb 25 100 I.E./ml SoloStar, 10X3 ml (PZN 01493571)	89,70 EUR (Festbetrag) 87,93 EUR [1,77*]
	z. B. BERLINSULIN H 30/70 Pen Injektionssuspension, 10X3 ml (PZN 07221336)	89,70 EUR (Festbetrag) 81,71 EUR [1,77*; 6,22***]
	z. B. ACTRAPHANE 50 Penfill 100 I.E./ml Zylinderampullen, 10X3 ml (PZN 00542882)	89,70 EUR (Festbetrag) 87,93 EUR [1,77*]
<p>* Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB 5  ** Herstellerabschlag nach §130a Abs. 1 und Abs. 1a SGB 5 (Herstellerrabatt für nicht festbetragsregelte Arzneimittel)  *** Herstellerabschlag nach §130a Abs. 3b SGB 5 (Generikarabatt)</p> <p>a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1].  b: Lauer-Taxe (Stand 15.10.2021) [15].  c: Meldebestätigung der Merck GmbH [16].  Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I. E.: Internationale Einheit(en); NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer.</p>		

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

Bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 15.06.2021) verwendet. Gesucht wurden alle Produkte, deren Wirkstoffe in Tabelle 3-6 als Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels oder als Bestandteile der zVT genannt wurden; ausgeschlossen wurden Importarzneimittel, Arzneimittel mit dem Status „Außer Vertrieb“ und Klinikpackungen [15]. 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, Insulin für Infusionspumpen.

Da Steglatro<sup>®</sup> noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet ist, werden die Kosten auf Basis der Meldebestätigung der IFA GmbH vom 29.10.2021 [16]. Die gesetzlichen Rabatte für Steglatro<sup>®</sup> wurden von MSD berechnet.

Für Humaninsulin wurden für die Kostenberechnung nur Pen-Patronen herangezogen, da bei Ampullen oder Flaschen zusätzliche Kosten für erforderliche Insulinspritzen als Verbrauchsartikel anfallen. Der für die Pen-Patronen erforderliche Insulin-Pen fällt nur einmalig an und wird in Abschnitt 3.3.4 erfasst und über vier Jahre abgeschrieben.

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 Sozialgesetzbuch (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 3-7 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.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. <sup>b,f</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. <sup>b, f</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Metformin + Liraglutid <sup>c</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Nadeln zur Applikation von Liraglutid	1 pro Tag <sup>f</sup>	365
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>f</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>f</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>f</sup>	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
<p>a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1].</p> <p>b: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2] [3-9].</p> <p>c: Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1].</p> <p>d: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].</p>				



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. <sup>b, f</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
f: G-BA Beschluss zu Semaglutid, Tragende Gründe [17]. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I. E.: Internationale Einheit(en); NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 3-7 erfolgte auf Basis der Fachinformationen zu den relevanten Wirkstoffen Ertugliflozin, Empagliflozin, Liraglutid, Metformin, Glimepirid, Glibenclamid sowie Humaninsulin. Für Ertugliflozin, Metformin und Empagliflozin sind laut Fachinformationen, abhängig von der Nierenfunktion des Patienten, regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte durchzuführen. Aufgrund der patientenindividuellen Durchführung der Nierenfunktionstests, werden die Kosten nicht als regelhafte GKV-Zusatzkosten bewertet. Dasselbe Vorgehen ergibt sich auch für andere Laborleistungen, wie z. B. die Messung der Blutfettwerte. Bei den Sulfonylharnstoffen (Glimepirid und Glibenclamid) sowie Humaninsulin sind zusätzliche Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören die verpflichtende Initialmessung sowie die begleitenden Kontrollen des Blut- und Harnzuckers. Der Verbrauch an Blutzuckerteststreifen für eine Therapie mit Humaninsulin richtet sich nach den G-BA-Beschlüssen zu den Therapiekosten vorangegangener Diabetes-Verfahren; dementsprechend wird eine Spanne von ein bis drei täglichen Blutzuckermessungen zu Grunde gelegt.

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

Bei einer Insulintherapie sind weiterhin Kosten für die Verabreichung des Insulins in Form von Einmalnadeln zu betrachten, da ohne diese die Insulintherapie nicht erfolgen kann. Für den Verbrauch an Einmalnadeln wird ebenfalls der G-BA-Beschluss zu den Therapiekosten von vorangegangenen Diabetes-Verfahren, der von einer 1 bis 2 x täglichen Insulingabe ausgeht, herangezogen. (z. B. [17], S. 40). Weiterhin ist für die Injektion von Insulin aus Pen-Patronen ein

Insulin-Pen erforderlich. Ausgehend von einer durchschnittlichen Nutzungsdauer von vier Jahren werden die Anschaffungskosten gleichmäßig über einen Zeitraum von vier Jahren abgeschrieben.

Bei der Therapie mit Liraglutid, das einmal täglich subkutan injiziert wird [7], fallen zusätzlich Kosten für Einmalnadeln an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutzuckerteststreifen <sup>a</sup>	0,319
Lanzetten <sup>b</sup>	0,0205
Blutzuckermessgerät <sup>c</sup>	12,00
Nadeln zur Insulinapplikation <sup>d</sup>	0,1995
Nadeln zur Applikation von Liraglutid <sup>e</sup>	0,2875
Insulin-Pen <sup>f</sup>	47,09

a: GLUCO VERITAS Blutzucker-Teststreifen, 50 St., AVP 15,95 EUR, PZN 16198843 [18].  
b: BLUTLANZETTEN Metall einfach, 200 St., AVP 4,10 EUR, PZN 01313735 [19].  
c: RELICHEK Halo Blutzucker-Messsystem, 1 St., AVP 12,00 EUR, PZN 14170272 [15].  
d: GLUCEOFINE Pro Pen-Nadeln 31 G 0,25x5 mm, 100 St., AVP 19,95, PZN 14006153 [20].  
e: NOVOFINE 6 mm Kanülen 32 G Tip etw, 100 St, AVP 28,75 PZN 10191343 [20].  
f: BERLIPEN 301 f.3 ml Patrone gelb, 1 St., AVP 47,09, PZN 03820689 [21].

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Tabelle 3-8 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Einmalnadeln sowie Insulin-Pen wurden einer Abfrage der Lauer-Taxe entnommen; dabei wurde in Anlehnung an frühere G-BA-Beschlüsse zu Antidiabetika jeweils die preisgünstigste Packung bzw. das preisgünstigste Gerät herangezogen, für das ein Apothekenverkaufspreis ausgewiesen war.

Das Arzneimittel Liraglutid kann mit Nadeln bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G injiziert werden [7]. Der Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einweg-Nadeln entwickelt. Nadeln sind nicht enthalten. Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Pen ohne aufgeschraubte Injektionsnadel zu lagern.

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (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 3-9: 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 <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>b</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>b</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Metformin + Liraglutid <sup>c</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Nadeln zur Applikation von Liraglutid	104,94 EUR
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Insulin-Pen	211,51 EUR bis 532,16 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 [2-9].  
c: Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1].  
d: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].  
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten 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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	479,12 EUR bis 548,11 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	479,12 EUR bis 548,11 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	458,03 EUR bis 525,05 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	458,03 EUR bis 525,05 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	475,37 EUR bis 598,01 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	475,37 EUR bis 598,01 EUR
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht	47,90 EUR bis 183,90 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	47,90 EUR bis 183,90 EUR

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten 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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	ausreichend kontrolliert				
Metformin + Glimperid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	65,23 EUR bis 256,86 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	65,23 EUR bis 256,86 EUR
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	693,65 EUR bis 762,63 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	693,65 EUR bis 762,63 EUR
Metformin + Liraglutid <sup>b</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	1.343,48 EUR bis 2.066,96 EUR	104,94 EUR	0,00 EUR	1.448,42 EUR bis 2.171,90 EUR

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten 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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>c</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	382,74 EUR bis 823,76 EUR	211,51 EUR bis 532,16 EUR	0,00 EUR	594,25 EUR bis 1.355,92 EUR
<p>a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1].</p> <p>b: Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1]</p> <p>c: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].</p> <p>Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten sind übergreifend für die Module 3A- 3E dargestellt im Excel Workbook[22].</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>					

### 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<sup>®</sup>) 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 die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die GKV Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 mit 642.000 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 [23; 24]. Falls Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt, stehen mit Sulfonylharnstoffen, SGLT-2- Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren, Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 RA) 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 [23; 24].

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 %)[25].



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**

Die Studie VERTIS MET untersuchte die Gabe von 5mg Ertugliflozin bzw. 15mg Ertugliflozin zusätzlich zu Metformin bei T2DM Patienten versus Placebo zusätzlich zu Metformin. In der Studie kam es nach Woche 26 bei jeweils 3 Patienten unter Ertugliflozin 5mg (1,4 %), unter Ertugliflozin 15 mg (1,5 %) und unter Placebo (1,4 %) zu einem Abbruch wegen einem unerwünschtem Ereignis [26].

In der Studie VERTIS SU wurde die Gabe von 5 mg Ertugliflozin bzw. 15 mg Ertugliflozin zusätzlich zu Metformin bei T2DM Patienten versus Glimepirid zusätzlich zu Metformin zu Woche 104 untersucht. In dem Ertugliflozin 5mg Arm brachen 29 Patienten (6,5 %), in dem Ertugliflozin 15 mg Arm 35 Patienten (8,0 %) und in dem Glimepirid Arm 22 Patienten (5,1 %) die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab [27].

Die Studie VERTIS FACTORIAL untersuchte eine jeweils zusätzlich zu Metformin gegebene Administration von Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg, Sitagliptin 100 mg, Ertugliflozin 5 mg und Sitagliptin 100 mg sowie Ertugliflozin 15 mg und Sitagliptin 100 mg bei T2DM Patienten. Nach 26 Wochen brachen 6 Patienten (2,4 %) in dem Ertugliflozin 5 mg Arm bzw. 3 Patienten (1,2 %) in dem Ertugliflozin 15 mg Arm die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab [28].

In der Summe und über beide Ertugliflozin Dosierungen hinweg betrachtet brachen nur wenige Patienten in der Spanne von 1,2 % – 8 % die Therapie mit Ertugliflozin aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

### **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 [29-31]. 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 [32; 33].

Ertugliflozin als Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, stellt daher eine Therapieoption dar, die maßgeblich auf die vorrangigen Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten ist. Bei Anwendung von Ertugliflozin in Kombination mit einem Insulin-Sekretagogum wie Sulfonylharnstoffen kann es notwendig sein, die Dosis des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren [2]. Das Auftreten von Genital- und Harnwegsinfektionen unter Ertugliflozin spielt nur eine untergeordnete Rolle [29; 30; 34].

*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.

Für Angaben zum Körpergewicht als Grundlage für den Insulinverbrauch wurde auf der Website des Statistischen Bundesamtes (<https://www.destatis.de>) nach den aktuellen Mikrozensus-Ergebnissen zum Körpergewicht gesucht. Für Angaben zum Körpergewicht von Patienten mit T2DM wurden die Evaluationsberichte zum Disease-Management-Programm Diabetes Typ 2 auf dem Fachportal der AOK für Leistungserbringer (<https://www.aok.de/gp>) herangezogen.

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 0 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<sup>®</sup>, 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. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG 2019. Fachinformation Metformin, Stand: November 2019.
6. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Empagliflozin, Stand: Juli 2021.
7. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Liraglutid, Stand: Februar 2021.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020. Fachinformation Insuman<sup>®</sup> Basal Insuman<sup>®</sup> Basal SoloStar<sup>®</sup>, Stand: Juli 2020.
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020. Fachinformation Insuman<sup>®</sup> Comb 50, Stand: Juli 2020.
10. Ratiopharm GmbH 2021. Fachinformation Metformin, Stand: April 2021.
11. 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.
12. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017. Bevölkerungsentwicklung bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.
13. Institut für angewandte Sozialwissenschaft GmbH (infas) 2013. Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen (DMP) AOK Curaplan und "gut Dabei" der Knappschaft für Diabetes mellitus Typ 2 - bundesweite Gender-Auswertungen.
14. 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).
15. Lauer 2021. Blutzuckermessgeräte.
16. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH 2021. IFA Meldebestätigung für STEGLATRO<sup>®</sup>.
17. 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).

18. Lauer 2021. Teststreifen.
19. Lauer 2021. Lanzetten.
20. Lauer 2021. Penkanülen.
21. Lauer 2021. Insulin Pens.
22. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Kostenrechnung.
23. 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].
24. 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.
25. Schwabe, U. & Ludwig, W.-D. 2020. Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
26. 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.
27. Hollander, P., Hill, J., Johnson, J., Wei Jiang, Z., Golm, G., Huyck, S., Terra, S. G., Mancuso, J. P., Engel, S. S., Lauring, B. & Liu, J. 2019. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Current medical research and opinion*, 35, 1335-43.
28. Pratley, R. E., Eldor, R., Raji, A., Golm, G., Huyck, S. B., Qiu, Y., Sunga, S., Johnson, J., Terra, S. G., Mancuso, J. P., Engel, S. S. & Lauring, B. 2018. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20, 1111-20.
29. 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.
30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.*

Die modulübergreifende Darstellung Anforderungen aus der Fachinformation wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.4.1 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben auf diese Darstellung verwiesen.

*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 modulübergreifende Darstellung Bedingungen für das Inverkehrbringen wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.4.2 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben auf diese Darstellung verwiesen.

*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.*

Die modulübergreifende Darstellung Informationen zum Risk-Management-Plan wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.4.4 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben auf diese Darstellung verwiesen.

*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.*

Die modulübergreifende Darstellung weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.4.5 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben auf diese Darstellung verwiesen.

*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 modulübergreifende Beschreibung der Informationsbeschaffung wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.4.6 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben auf diese Darstellung verwiesen.

### **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 0 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.*

Nicht zutreffend.

## **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 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.

<b>Nr.</b>	<b>Bezeichnung der ärztlichen Leistung</b>	<b>Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)</b>	<b>Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)</b>
	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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup>, Stand: Oktober 2021.