

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ertugliflozin (STEGLATRO[®])

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 D

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

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

Stand: 01.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
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	12
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	80
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	66
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	80

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
DDD	Defined Daily Dose
DEVOTE	A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events
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
MACE	Major cardiovascular event (schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis)
MAO	Monoaminoxidase
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie

Abkürzung	Bedeutung
OAD	Orale Antidiabetika
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium glucose cotransporter-2 (Natrium-Glucose-Co-Transporter 2)
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2 Diabetes mellitus
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VERTIS CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type-2-Diabetes-Mellitus Participants With Vascular Disease
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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 3D 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 bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Als zVT für eine Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, wurde vom G-BA am 14. Februar 2019 die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid) festgelegt [2].

Für Liraglutid und Empagliflozin gelten darüber hinaus die Einschränkungen, dass diese Wirkstoffe 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 fungieren (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 bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid) bestimmt [2].

Für Liraglutid und Empagliflozin gelten darüber hinaus die Einschränkungen, dass diese Wirkstoffe 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 fungieren (zur Operationalisierung der manifesten kardiovaskulären Erkrankung siehe entsprechende Studienprotokolle [2]).

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

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Grundlage ist die Niederschrift des Beratungsgespräch vom 14. Dezember 2018 [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 bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) 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.

Behandlungssituation des T2DM in Deutschland

T2DM ist eine progrediente Erkrankung, in deren Verlauf eine Intensivierung der Therapie immer wieder erforderlich ist, um eine adäquate Blutzuckerkontrolle aufrechtzuerhalten. Um die Stoffwechselfparameter nicht erst weit aus dem vereinbarten Zielbereich entgleisen zu lassen ist eine frühzeitige Kombinationstherapie sinnvoll und wird allgemein empfohlen. Für Patienten, die mit der höchstvertragenen Dosis Metformin ihre individuellen Zielwerte nicht erreichen stehen zahlreiche Substanzen zur Verfügung. Zahlreiche Aspekte sind bei der

individuellen Priorisierung eines bestimmten Arzneimittels zu berücksichtigen: die Datenlage hinsichtlich der Risikoreduktion für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen, mögliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen wie auch patientenbezogene Faktoren wie individuelle Therapieziele, Einfachheit der Behandlung, Präferenzen und vieles mehr. Je höher der Hämoglobin A1c (HbA1c) Wert und die Dauer der Erkrankung, desto wahrscheinlicher wird ein Einsatz von Insulin – der im Verlauf jedoch regelmäßig überprüft werden soll im Hinblick auf eine mögliche Deeskalation.

Für den Nutzen einer Insulintherapie in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte wie Mortalität, mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte liegt kein ausreichend belastbarer Nachweis vor. Darüber hinaus sind die Notwendigkeit zu Injektionen, die Beeinflussung des Alltags, der erhöhte Schulungsaufwand, das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme Gründe, warum Insulin als Dauertherapie bei Typ-2-Diabetes erst erwogen werden soll, wenn das individuelle Therapieziel durch andere Wirkstoffe nicht erreicht wurde, andere Wirkstoffe kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden [1]. Wiederum soll eine einmal eingeleitete Insulintherapie immer wieder im Hinblick auf eine mögliche Deeskalation geprüft werden, vor allem dann, wenn zum Beispiel die Indikation (metabolische Entgleisung) nicht mehr besteht, wenn die Glukose-Zielwerte erreicht oder gar unterschritten werden, wenn Hypoglykämien auftreten oder bei Auftreten von Konditionen (Komorbiditäten) die ein Anpassung des Therapieziels bedingen.

Der Wirkmechanismus von Natrium-Glukose Cotransporter (sodium glucose cotransporter, SGLT)-2-Inhibitoren ist von der Insulinwirkung und -ausschüttung sowie von einer Insulinresistenz oder einer mangelnden Insulinproduktion durch die Betazellen des Pankreas unabhängig. Sie sind daher als potenzielle Kombinationspartner für T2DM-Patienten, die mit Insulin (allein oder in Kombination mit Metformin) unzureichend eingestellt sind, attraktiv. Sie erhöhen das Hypoglykämierisiko nicht - weder als Monotherapie noch in Kombination mit Substanzen die ebenfalls kein intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweisen [2] und bewirken eine moderate Gewichtsreduktion sowie eine Blutdrucksenkung, beides vorteilhafte Aspekte bei alldenjenigen Menschen die einen T2DM im Rahmen eines metabolischen Syndroms entwickelt haben. Patienten auf Insulin haben außerdem eine eher längere bekannte Dauer der Erkrankung, mit einem entsprechend höherem Risiko eines Endorganschadens [3]. SGLT-2-Inhibitoren wie Ertugliflozin vermögen bei Patienten mit manifester arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) über die metabolischen Effekte hinaus auch das Risiko einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zu reduzieren und die Progression der Nierenfunktionsverschlechterung zu hemmen [4-6].

In der Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type-2-Diabetes-Mellitus Participants With Vascular Disease (VERTIS CV) Studie war zu Beginn jeder zweite Patient auf Insulin. Diese Daten stimmen mit anderen Endpunktstudien mit SGLT-2-Inhibitoren überein, die ebenfalls Anteile von 40 bis 50 % der Patienten auf Insulin zu Studienbeginn aufweisen. Diese Zahlen weisen darauf hin, dass im klinischen Alltag viele Patienten auf Insulin ihre individuellen Zielwerte nicht erreichen und eine zusätzliche Intensivierung der Therapie

benötigen. Frühere Daten gehen von bis zu zwei Drittel aller Patienten auf Basalinsulin ohne eine ausreichende Blutzuckerkontrolle nach 12 Monaten Therapie aus und untermauern somit die Dringlichkeit der Suche nach geeigneten zusätzlichen Therapieoptionen [7-9].

Eine Substudie von VERTIS CV untersuchte die 1065 Patienten, die zum Studienbeginn mit mindestens ≥ 20 Internationalen Einheiten (IE)/Tag Insulin behandelt waren hinsichtlich der Verbesserung des metabolischen Profils untersucht [10]. Die Patientencharakteristika waren über die Gruppen: Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo gut vergleichbar: überwiegend männlichen Geschlechts, Mitte 60, mit einem seit langem bekannten T2DM (durchschnittlich 16 Jahren). Sie waren mit einem mittleren Body Mass Index (BMI) von knapp über 32 adipös und wiesen bei HbA1c Mittelwerten von etwa 8,5 % eine nur unzureichende Blutzuckereinstellung auf. Die Insulindosierung betrug bei jedem zweiten Patienten 60 IE/Tag und mehr. 60 % der Patienten erhielten auch Metformin in einer mittleren Dosierung von 2.000 mg am Tag. Die Placebo-korrigierte Reduktion der HbA1c Werte nach 18 Wochen war in beiden Ertugliflozin Gruppen klinisch relevant, unabhängig von der Gabe von Metformin und betrug (95% KI) -0,58 % (-0,71; -0,44) mit Ertugliflozin 5 mg und -0,65 % (-0,78; -0,51) mit Ertugliflozin 15 mg, $p < 0,001$ ggü. Placebo – bei einem minimal erhöhten Anteil an symptomatischen dokumentierten oder schweren Hypoglykämien. Eine Reduktion des Körpergewichts von fast 2 kg vs. Placebo sowie eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 2-3 mmHg stimmen mit den bereits bekannten Effekten von Ertugliflozin überein, ebenso die leicht erhöhte Rate an Genitalmykosen, vor allem bei Frauen (etwa 3,5 % mit Ertugliflozin vs. keine im Placebo-Arm). Der Anteil an Hypovolämien war gering. Diese Daten untermauern die Ergebnisse erzielt in vergleichbaren Konstellationen [11].

Es wurden in dieser Studie Patienten untersucht, deren Behandlung im klinischen Alltag herausfordernd ist: lang-bekannte Diabetiker, mit entsprechenden Komplikationen und Begleiterkrankungen, mit einer nur unzureichenden Blutzuckereinstellung. Eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption, samt des potenzielles Nutzens einer Verbesserung wichtiger metabolischer Parameter wie arteriellen Blutdruck und Körpergewicht sowie der bekannten Klasseneffekte der SGLT-2-Inhibitoren: Reduzierung einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bzw. eines Nierenfunktionsverlustes [4-6] hat daher einen sehr hohen Stellenwert. Eine Reduktion der Insulindosis erscheint jenseits eines starren Prüfprotokolls einer klinischen Studie sinnvoll und wird auch in den Zulassungstexten empfohlen.

Limitationen bestehender Therapieoptionen und therapeutischer Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Entsprechend der Fachinformation ist eine Therapie mit Ertugliflozin als Ergänzung zu Diät und Bewegung indiziert [12]

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

Für das vorliegende Modul legt der G-BA und stellt der pU die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid) als zVT fest. Entsprechend sollen die Effekte von Insulin und von Ertugliflozin bezogen auf wichtige, in der aktuellen NVL priorisierte klinische Outcomes nachfolgend verglichen werden: kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, renale Ereignisse, Hypoglykämierisiko, Auswirkung auf den HbA1c-Wert und Körpergewicht sowie ausgesuchte Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte.

Allgemeines Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil

Behandlungen mit Insulin erfolgen unter verschiedensten Indikationen: Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2, Gestationsdiabetes, beim Vorliegen von Komplikationen und in Sondersituationen (schwere Infekte oder perioperativ zum Beispiel). Während die anderen oben aufgeführten Situationen eine sofortige Gabe von Insulin erfordern, ist dies bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht immer der Fall. Ein ausgeprägtes Defizit von endogenem Insulin erfordert eine frühzeitige Gabe. Diese Konstellation besteht jedoch nach Analyse einer schwedischen Arbeitsgruppe bei ca. 17,5 % der Menschen mit neu-diagnostiziertem T2DM [13]. Für die meisten anderen Patienten dürfte dagegen das von der Autorengruppe der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie T2DM als „viel zu zeitige Indikation zur Insulintherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes“ bezeichnete Versorgungsproblem zutreffen. Auf Grund der progredienten Natur der Erkrankung wird bei einem Teil der Menschen mit T2DM eine exogene Insulingabe erforderlich sein. Meist jedoch kann sie durch andere medikamentöse Möglichkeiten entsprechend dem Algorithmus zur medikamentösen Therapie der NVL T2DM in spätere Erkrankungsphasen verschoben werden. Zu den weiteren kritischen Aspekten im klinischen Alltag werden die unzureichende Deeskalation einer einmal begonnenen Insulintherapie wenn die Indikation nicht mehr besteht sowie die wiederum oft nur zögerliche Initiierung einer Insulintherapie in Situationen, in denen eine Insulintherapie (ggf. auch nur temporär) sinnvoll ist. All diese geschilderten Konstellationen belegen die Herausforderungen, vor denen Behandelnde und Behandelte gleichermaßen stehen, wenn es darum geht, eine Insulintherapie richtig einzuleiten und fortzusetzen.

Nahezu 60 Jahre standen nur tierische Insuline zur Verfügung, bevor es gelang, Humaninsulin gentechnisch-biosynthetisch herzustellen. Subkutan gespritztes humanes Normalinsulin hat jedoch gegenüber der physiologischen Insulinsekretion erhebliche Nachteile: es flutet im peripheren Kreislauf zu langsam an, erreicht eine zu geringe Spitzenkonzentration und wirkt zu lange. Das bedeutet in der klinischen Anwendung eine niedrigere Flexibilität, Effektivität und Sicherheit (Hypoglykämierisiko) und damit ein insgesamt ungünstigeres Wirkprofil. Durch gentechnische Manipulation gelang vor nun 30 Jahren die Herstellung sowohl von kurzwirksamen Insulinanaloga mit besonders raschem Wirkeintritt und kurzer Wirkdauer als auch von Basalinsulinanaloga mit verzögertem Wirkungseintritt, flachem Wirkprofil und

besonders lange Wirkdauer. Durch ihren Einsatz lässt sich die physiologische Insulinsekretion besser imitieren.

Dennoch behalten folgende wichtige Aspekte unverändert ihre Gültigkeit: Der Nutzen von Insulinen in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte wie Mortalität, mikro- oder makrovaskuläre Ereignisse ist nicht belastbar nachgewiesen. Lediglich die viel zitierte United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 33 Studie hat vor über 20 Jahren zwar Hinweise auf eine Senkung mikrovaskulärer Endpunkte unter Insulintherapie gegenüber konventioneller Therapie (sprich: Diät) geliefert, jedoch gleichzeitig eine Rate schwerer Hypoglykämien von 1,8 %/Jahr und eine mittlere Gewichtszunahme von 4 kg ermittelt [14]. Diese unschlüssige Datenlage sowie die Notwendigkeit zu Injektionen, die Beeinflussung des Alltags und der erhöhte Schulungsaufwand zählen zu den Gründen, warum Insulin als Dauertherapie bei T2DM erst erwogen werden soll, wenn das individuelle Therapieziel durch andere, im Nutzen besser belegte Handlungsoptionen (Kombination aus oralen Antidiabetika mit/ohne s.c. zu verabreichenden Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA)) nicht erreicht wurde, andere Wirkstoffe kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. Situationen, die einer zeitnahen Regulation des Stoffwechsels bedürfen, in denen eine Insulintherapie notwendig ist (metabolische Entgleisungen, eine Gabe von diabetogenen Medikamenten, schwere Infekte, Traumata oder größere Operationen, eine stark eingeschränkte Nierenfunktion u. a.) sind hiervon ausdrücklich ausgenommen. Wiederum ist es zu prüfen - insbesondere bei einer aufwendigen Insulintherapie, um Einschränkungen der Patienten im Alltag und Risiken und Belastungen durch unerwünschte Wirkungen möglichst gering zu halten - ob eine Deeskalation gemäß Algorithmus möglich und sinnvoll ist, wenn die Indikation nicht mehr besteht, bzw. sich das Therapieziel zum Beispiel in Folge zusätzlicher Erkrankungen ändert [1].

SGLT-2-Inhibitoren, die sogenannten Gliflozine, hemmen den Natrium-Glukose-Co-Transporter-2 im proximalen Tubulus der Niere [15; 16]. Die reversible, hochpotente, selektive Hemmung dieser Transporter durch die SGLT-2-Inhibitoren, bewirkt eine Reduktion der Glukoserückresorption, eine vermehrte urinaire Ausscheidung von Glukose ist die Folge. Die so entfernte Glukosemenge hängt von der Blutglukosekonzentration und von der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, e-GFR) ab und ist unabhängig von der Insulinsekretion und -empfindlichkeit. Mit der vermehrt ausgeschiedenen Glukose (bei Nierengesunden etwa 70 g/Tag) geht ein Verlust von Kalorien (etwa 280 kcal/Tag) und eine osmotische Diurese mit Erhöhung der Harnmenge (etwa 375 ml/Tag) einher [17]. Damit tragen die SGLT-2-Inhibitoren zusätzlich zu der Blutzuckerkontrolle auch zu einer Gewichtsabnahme und einer Blutdrucksenkung bei.

Besonders relevant für Patienten mit T2DM ist es, das bereits durch die Grunderkrankung 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 [18]. Seit neuere Medikamente über die kardiovaskuläre Sicherheit hinaus sogar eine Risikoreduktion für bestimmte kardiovaskuläre und renale Ereignisse zu bewirken vermochten, werden auch in der

aktuellen Auflage der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für Patienten mit einem T2DM die primäre Risikoreduktion durch die Gabe von Medikamenten als wichtiges Therapieziel hervorgehoben [1]. Einen hohen Stellenwert haben dabei die günstigen Klasseneffekte der SGLT-2-Inhibitoren, allem voran die Risikoreduktion für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und der Erhalt der Nierenfunktion. In der 2021 aktualisierten Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird der Einsatz dieser Substanzen bei Patienten mit T2DM und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zur Reduktion von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, terminaler Nierenerkrankungen und kardiovaskulärer Todesfällen empfohlen [19].

Zu den Sicherheitsaspekten der SGLT-2-Hemmer gehört 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 [20; 21]. Ihr Verlauf ist meist harmlos, sie gehen jedoch – insbesondere zu Beginn einer Therapie – mit einer erhöhten Abbruchrate einher, daher sollen Patienten über die Möglichkeit des Auftretens aufgeklärt werden. Das Risiko für Harnwegsinfekte ist nicht signifikant erhöht [21].

Werden Gliflozine zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben, so können Hypoglykämien vermehrt auftreten. Durch den Wirkmechanismus bedingt kann es außerdem zu Volumenmangel kommen – auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Unter Therapie mit SGLT2-Hemmern kann es zu einer atypischen diabetischen Ketoazidose kommen [22]. Dabei kann die Blutglukose nur mäßig erhöht sein, oder sogar normal. Solche Ereignisse sind selten: ca. 0,1 %/Jahr in dem kontrollierten Setting klinischer Studien, bis zu 0,5 %/Jahr in Routinedaten [23-25]. Begünstigende Faktoren wie eine rasche und deutliche Reduktion der Insulindosis, drohende Dehydratation oder katabole Zustände u.a. sind zu vermeiden, vor größeren elektiven Operationen bzw. bei Notfällen und akuten Erkrankungen sind SGLT-2-Inhibitoren abzusetzen bzw. zu pausieren [12; 21].

Die Fournier-Gangrän, eine Sonderform der nekrotisierenden Faszitis ist eine sehr seltene, schwere, potenziell lebensbedrohliche Infektion lokalisiert an der Genital-, Perineal- und Perianalregion. Unter einer Behandlung mit SGLT-2-Hemmern wurden vermehrt Einzelfälle bei Männern und Frauen berichtet [1; 26], eine Metaanalyse aus 84 randomisierten, kontrollierten Studien ermittelte eine Rate von 3,53 Fälle pro 100.000 Patientenjahre [27] [21]. Der SGLT2-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 [28]. In der VERTIS CV Studie waren Amputationen häufiger unter Ertugliflozin vs. Placebo (2,0 % mit 5 mg bzw. 2,1 % mit 15 mg ggü. 1,6 %). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant [4]. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen, präventiven Fußpflege ist in den Fachinformationen aller SGLT-2-Inhibitoren vermerkt.

Die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) warnte 2015 vor einem erhöhten Risiko für Frakturen unter Therapie mit Canagliflozin und

stellte auch Empagliflozin und Dapagliflozin unter besondere Beobachtung [1; 29]. Eine signifikante Erhöhung der Frakturaten konnte jedoch weder in Metaanalysen klinischer Studien noch in Versorgungsdaten festgestellt werden [30; 31]. Auch unter Ertugliflozin gab es diesbezüglich keine Unterschiede zu Placebo [4].

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 im Vergleich zu Gesunden. Makrovaskuläre Komplikationen sind für die überwiegende Anzahl an Krankenhausaufnahmen und Todesfällen bei diesen Patienten verantwortlich [32]. Neue Antidiabetika sollen seit dem Jahr 2008 den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen [18]. Dazu wird das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (major cardiovascular event, MACE) als kombinierter Endpunkt aus folgenden Ereignissen überprüft: 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 bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten durchgeführt.

Limitationen einer Therapie mit Insulin

Die Ergebnisse einer Endpunktstudie mit Basalinsulin erbrachten im Jahr 2012 Evidenz hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit der Insuline. Dabei wurde bei Menschen mit Prä- bzw. frühem Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko eine frühe Gabe von Insulin glargin gegen das übliche Standardvorgehen getestet. Es ergaben sich keinerlei Vorteile, die kardiovaskuläre Prognose blieb unverändert. Gleichzeitig waren schwere Hypoglykämien häufiger (359 vs. 113 Ereignisse) und die Insulinbehandelten nahmen stärker an Gewicht zu [33]. Ebenfalls vergleichbar zeigte sich die kardiovaskuläre Sicherheit der beiden lang wirkenden Basalanaloga Insulin degludec (in Deutschland seit Herbst 2015 nicht mehr erhältlich) und Insulin glargin in einer weiteren Endpunktstudie [34]. Für den Nutzen einer Insulintherapie in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte wie Mortalität, mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte liegt kein ausreichend belastbarer Nachweis vor.

Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Ertugliflozin wurde in der Endpunktstudie „Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type-2-Diabetes-Mellitus Participants With Vascular Disease“, VERTIS CV belegt [4]. Darin hatten 8.246 Patienten, mindestens 40 Jahre alt mit einem unzureichend eingestellten T2DM und manifester arteriosklerotischer Erkrankung randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo, zusätzlich zur Standardmedikation erhalten. Die im Laufe der Studie mit Ertugliflozin erzielte Reduktion der HbA1c-Werte, des Körpergewicht und des systolischen Blutdrucks war mit den Ergebnissen anderer CV Studien mit SGLT-2-Hemmern vergleichbar [4; 21]. Der primäre

Wirksamkeitsendpunkt war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (3-Punkt MACE). Über eine mittlere Beobachtungsdauer von 3,5 Jahren trat ein solches Ereignis bei 11,9 % der Patienten unter Ertugliflozin vs. 11,9 % der Patienten im Placebo-Studienarm auf (HR 0,97, 95 % Konfidenzintervall, KI 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 HF, 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 (Ereignisse 2,5 % unter Ertugliflozin, 3,6 % unter Placebo; HR (95 % KI) 0,70; (0,54; 0,90), $p = 0,006$ und stimmt so mit den Ergebnissen voriger Endpunktstudien mit SGLT-2-Hemmern überein. Die Ergebnisse von VERTIS CV waren auch hinsichtlich einer Reduktion der HbA1c-Werte, des Körpergewicht und des systolischen Blutdrucks mit den Ergebnissen anderer kardiovaskulärer Endpunktstudien mit SGLT-2-Hemmern vergleichbar [4; 21].

Bezogen auf die kardiovaskulären Ereignisse (MACE) sind die Studienergebnisse mit den verschiedenen SGLT-2-Inhibitoren zwar heterogen. Es werden jedoch dabei multifaktorielle Ereignisse untersucht. Hinsichtlich der Risikoreduktion für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz jedoch zeigt sich ein einheitliches Bild, der erreichte Umfang ist vergleichbar. Ergebnisse von Metaanalysen unterstützten die Therapieempfehlungen der 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 [35]. In den aktualisierten Leitlinie 2021 zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird der Einsatz dieser Substanzen bei Patienten mit T2DM und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zur Reduktion von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen, terminalen Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Todesfällen empfohlen [19].

FAZIT:

Insulin gilt allgemein als kardiovaskulär sicher, ohne jedoch in all den vielen Jahren einen Nutzen in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte wie Mortalität, mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte gezeigt zu haben. Darüber hinaus geht eine Insulingabe mit einer Gewichtszunahme und ein erhöhtes Hypoglykämierisiko einher. Ertugliflozin hat sich in der VERTIS Studie ebenfalls als kardiovaskulär sicher gezeigt. Darüber hinaus vermag Ertugliflozin mittels Blutdrucksenkung und Gewichtsreduktion Ertugliflozin weitere wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig zu beeinflussen.

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 [36]. 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 [Adler A. et al., 2003]. 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. Konsequenterweise ist die Mikroalbuminurie ein anerkannter Indikator für eine systemische Endothelzell-Dysfunktion und ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Sterblichkeit [37].

Limitationen einer Therapie mit Insulin

Die Ergebnisse der UKPDS-33 Studie haben es bewiesen: eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung ist vorteilhaft: einen Grenzwert, ab dem Patienten deutlicher profitieren gibt es nicht [14]. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Ergebnissen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) überein [38]. Mehr noch, jede Verbesserung der Blutzucker- und der Blutdruckeinstellung senkt die Rate an Diabetes-Komplikationen. Während eine Blutdruckreduktion sich sowohl auf mikro- als auch auf makrovaskuläre Komplikationen auswirkt, ging die Blutzuckerreduktion hauptsächlich mit einer Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen einher – allem voran eine niedrigere Rate an Photokoagulation. Dabei war Insulin vergleichbar wirksam wie die eingesetzten Sulfonylharnstoffe (Chlorpropamid, Glipizid, Glyburid).

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 [6]. Ein weiterer

präspezifizierter Nierenendpunkt, zusammengesetzt aus einer anhaltenden 40 %ige Reduktion der e-GFR vs. Ausgangswert, chronische Dialyse/ Nierentransplantation oder renaler Tod trat ebenfalls seltener unter Ertugliflozin auf: 6,0 vs. 9,0 Ereignisse/1000 Personenjahre, HR (95 % KI) 0,66; (0,50; 0,88) auf. In beiden Analysen war die Anzahl der Dialyse/Transplantationen bzw. der Todesfälle vergleichbar und sehr niedrig über alle Studienarme hinweg. Die weniger ausgeprägte 40 %ige Reduktion der eGFR hat einen besonderen Stellenwert, da sie über eine Laufzeit von wenigen Jahren eher dem klinischen Verlauf entspricht.

Das Konsensus-Papier der internationalen Fachgesellschaft für Nephrologie (International Society for Nephrology, ISN) spricht sich für aussagekräftige, einheitliche Endpunkte zur Evaluierung der Nierenfunktion in klinischen Studien aus, um so eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen [39]. Erste Kenntnisse über die nephroprotektiven Auswirkungen der SGLT-2-Hemmer stammen aus klinischen Studien an Patienten mit T2DM und einem hohen kardiovaskulären bzw. einem eher niedrigen renalen Risiko – und bauten daher auf Surrogatparameter für die Schätzung der Effekte dieser Substanzen auf die Nierenfunktion. Eingesetzt wurde eine 40 %-, 50 %- oder 57 %ige Reduktion der geschätzten Filtrationsrate (e-GFR), kombiniert mit niedrigprävalenten Ereignissen wie Nierenersatztherapie/Dialyse oder renalem Tod. In der VERTIS CV Studie hat Ertugliflozin keine signifikante Reduktion der sekundären Nierenendpunkte gezeigt. Jedoch wurde hier eine drastische Verschlechterung der Nierenfunktion analysiert (eine Verdoppelung des Serumkreatinins entspricht einer 57 %iger Abfall der e-GFR) in einer Patientenpopulation mit dem geringsten e-GFR-Abfall im Placebo-Arm – und somit mit dem niedrigsten renalen Risiko überhaupt [40]. Der Einsatz eines weniger ausgeprägten Nierenfunktionsabfalls als Surrogatparameter wiederum (40 %-ige Reduktion der Filtrationsrate) als präspezifizierter renaler Endpunkt erbrachte Ergebnisse vergleichbar mit denen anderer SGLT-2-Inhibitoren. Dieses ist nicht das einzige Beispiel und unterstreicht die Notwendigkeit für harmonisierte Parameter und Fragestellungen in den Endpunktstudien.

Die Behandlung mit Ertugliflozin reduzierte die 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). Hatten Patienten wiederum bereits zum Studienbeginn eine Albuminurie, so wurde mit Ertugliflozin häufiger eine Regression verzeichnet: die Ereignisrate lag bei 87,7/1000 Personenjahre ggü. 72,3 im Placebo-Arm: HR (95 % KI) 1,23 (1,10; 1,36). Darüber hinaus war eine Reduktion der UACR zu verzeichnen. Diese war ausgeprägter bei Patienten mit Albuminurie und wurde über die Dauer der Studie aufrechterhalten. Der Abfall in der e-GFR Kurve im Laufe der Zeit war unter Ertugliflozin abgeschwächt: die Placebo-adjustierte Veränderung der e-GFR (ml/min/1,73 m², [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 renalen Effekte der SGLT-2-Hemmer: eine Risikoreduktion für eine anhaltende 40 %ige Reduktion der e-GFR, mit Reduktion der

Albuminurie und einem besseren Erhalt der Filtrationsrate über die Zeit im Vergleich zu Placebo [6].

FAZIT:

Insulin ist ein wirksames Antidiabetikum, das unabhängig der Nierenfunktion uneingeschränkt eingesetzt werden kann. Es ist seit Jahrzehnten bekannt: Das Risiko für Diabetes Komplikationen steigt mit der Ausprägung der Hyperglykämie, eine Reduktion der HbA1c-Werte geht mit einer Risikoreduktion einher - wobei das niedrigste Risiko bei Patienten mit einer normnahen Blutzuckereinstellung beobachtet wurde [14]. Entsprechend ist bei einer anhaltenden Verbesserung der Blutzuckerkontrolle eine Reduktion (auch) der renalen Komplikation nicht unwahrscheinlich. Jenseits der Blutzuckerreduktion jedoch gibt die Datenlage weder ein Erhalten noch eine Verbesserung der Nierenfunktion her. Einen völlig anderen Stellenwert haben hier die SGLT-2-Inhibitoren: kardiovaskuläre Endpunktstudien haben sowohl bei Patienten mit noch erhaltener Nierenfunktion und mehrheitlich normaler Albuminurie als auch bei solchen mit etablierter diabetischer Nephropathie (e-GFR 30-60 ml/min/1,73m² und Makroalbuminurie) eine erhebliche Reduktion bezüglich des Neuauftretens einer chronischen Niereninsuffizienz beziehungsweise relevanter Verschlechterung der Nierenfunktion mit dem Einsatz dieser Substanzen belegt - mehr noch, eine nephroprotektive Wirkung unabhängig von dem blutzuckersenkenden Effekt. Diese einheitlichen Ergebnisse führen dazu, dass der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und eingeschränkten Nierenfunktion in internationalen Leitlinien explizit empfohlen wird [41].

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 [42]. Hypoglykämien beeinträchtigen nicht nur erheblich die Lebensqualität der Patienten, sondern führen auch zu weiteren Schädigungen des bereits pathologisch veränderten Gefäßsystems [43]. Die Angst der Patienten vor Unterzuckerungen hat zudem weitreichende Folgen, was die Qualität der tatsächlich erreichten Glukoseeinstellung im Praxisalltag betrifft [44].

In Deutschland wurde die Inzidenz schwerer hypoglykämischer Ereignisse vornehmlich mit dem Einsatz von Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen oder Insulin in Verbindung gebracht [45].

Limitationen einer Therapie mit Insulin

Insuline werden in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eingesetzt, nach Therapieversagen anderer therapeutischen Optionen. Ihr Einsatz ist sinnvoll, wenn die Funktion der Beta-Zelle nicht mehr ausreicht, um den Insulinbedarf zu decken. Sie senken in Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik unterschiedlich schnell den Blutzucker. Da

sie unabhängig von der Blutzuckerkonzentration wirken, birgt ihre Anwendung ein hohes Risiko für Hypoglykämien. Das Wirkprofil der verwendeten Insuline beeinflusst grundsätzlich den Zeitpunkt des Auftretens einer Hypoglykämie, welcher sich bei einer Umstellung des Behandlungsschemas ändern kann. Mehr als die Hälfte aller Hypoglykämien treten nachts auf. Aufgrund der länger anhaltenden Basalinsulin-Versorgung mit Insulin glargin können weniger Hypoglykämien in der Nacht auftreten, aber eventuell mehr Hypoglykämien am frühen Morgen [46].

Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien unter einer Insulinbehandlung ist hoch. In der A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events (DEVOTE) Endpunktstudie kam es nach zwei Jahren zu zwar signifikant weniger schweren Hypoglykämien unter Insulin degludec (in Deutschland nicht erhältlich) vs. Insulin glargin, Die Ereignisrate lag bei 3,70/100 Patientenjahre unter Insulin degludec gegenüber 6,25/100 Patientenjahre in der Glargin-Gruppe (Risk Ratio 0,60, 95 %-KI [0,48; -0,76], $p < 0,001$) [34]. Daten von über 37.000 Patienten aus 336 Praxen aus dem Jahre 2000 und 2001 in Deutschland und Österreich ergaben für Patienten mit T2DM folgendes Bild: Bei einer vergleichbaren Blutzuckerkontrolle (mittlerer HbA1c in allen Gruppen 7,6 % bis 7,8 %) lag der Anteil an schweren Hypoglykämien bei 5,66 % mit Insulin Neutral Protamin Hagedorn (NPH), 4,48 % mit Insulin detemir bzw. 5,03 % mit Insulin glargin [47].

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 [12]. Wird Ertugliflozin zu einer Kombination aus Substanzen ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko dazugegeben, wie zum Beispiel aus Metformin und DPP-4-Hemmern, so sind keine symptomatischen Hypoglykämien zu erwarten [48]. Die gepoolten Ergebnisse von Placebo-kontrollierten Studien ergaben eine minimal 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 identisch mit Placebo und lag in jeder Subgruppe bei jeweils 0,4 %.

FAZIT:

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

Körpergewicht und Blutdruck

Ein Großteil der Typ-2-Diabetiker ist übergewichtig. Adipositas verschlechtert die Stoffwechsellage und trägt zu einer Progression des Krankheitsbildes bei. Des Weiteren erhöhen eine abdominale Adipositas, eine Dyslipidämie sowie erhöhte Blutdruckwerte im Rahmen eines metabolischen Syndroms das kardiovaskuläre Risiko [49]. 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 [1]. Darüber hinaus kann eine arterielle Hypertonie – eine sehr häufige Komorbidität bei Patienten mit T2DM – kann, wenn unzureichend behandelt, signifikant zur erhöhten Mortalität und zum Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen beitragen. Je nach Patientenalter und ggf. bereits vorhandener vaskulärer Komplikationen ist eine möglichst gute Einstellung der Blutdruckwerte sinnvoll und notwendig. In diesem Kontext erweisen sich SGLT2-Inhibitoren, die mit einer Blutdrucksenkung einhergehen, als besonders hilfreich [50].

Limitationen einer Therapie mit Insulin

Eine Therapie mit Insulin führt häufig zu einer unerwünschten Gewichtszunahme. Insbesondere bei den häufig übergewichtigen Typ-2-Diabetikern besteht in den meisten Fällen eine Insulinresistenz, die die Verabreichung hoher Insulindosen notwendig macht [51]. In der DEVOTE Studie ging die Gabe eines Langzeit-Insulins (glargin vs. degludec) mit einer deutlichen Zunahme des Körpergewichts von 1,9 bzw. 2,2 kg über zwei Jahren einher. Der BMI stieg dabei um 0,7 bzw. 0,8 kg/m² [34].

Insuline haben – wie Sulfonylharnstoffe, Metformin oder DPP-4-Hemmer auch – keine Auswirkung auf den Blutdruck.

Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin

Die Behandlung mit Ertugliflozin geht mit einer lange anhaltenden 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 [12]. 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 Insulin geht mit einer Gewichtszunahme einher und hat keinen Einfluss auf den Blutdruck. Unter

Ertugliflozin dagegen können klinisch relevante Effekte sowohl bezüglich auf Körpergewicht als auch auf Blutdruck erzielt werden.

Therapieaufwand

Limitationen einer insulinbasierten Therapie

Eine Behandlung mit Insulin geht mit einem erheblichen Therapieaufwand einher im Vergleich zur Verschreibung oraler Antidiabetika (OAD) einher. Daten, die eine konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, liegen nicht vor. Die passende Form der Insulintherapie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. Grundsätzlich wird die Insulintherapie in der niedrigsten wirksamen Dosierung begonnen. Diese wird stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels erhöht [1].

Voraussetzung einer Insulintherapie ist, dass die Person, welche die Injektionen durchführen wird (Patient*in oder An- und Zugehörige, Pflegedienst) ausreichend geschult ist. Begleitumstände, die eine Injektionstherapie erschweren könnten (z. B. motorische oder kognitive Fähigkeiten) sind bei der Wahl des Therapieschemas zu berücksichtigen [1]. Neben der richtigen Art und Weise der Applikation ist eine sorgfältige Aufklärung zu Erkennung und Behandlung in Notfallsituationen (allem voran Hypoglykämien) ein wichtiger Schulungsinhalt. Insbesondere im Falle einer intensivierten konventionellen Insulintherapie sind die notwendigen Blutzuckerselbstkontrollen und die sich ggf. daraus ergebenden Handlungen zu erläutern (Anpassung der Mahlzeiten, gelegentlich nachts bis hin zur ggf. Notwendigkeit von Selbstanpassung der Insulindosis). Darüber hinaus muss die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden. Die Einschätzung von Art und Menge der Kohlenhydrate der jeweiligen Mahlzeiten gehört bei Menschen mit T2DM, die Insulin spritzen, zu den wesentlichen Strategie zur Glykämiekontrolle - eine umfassende Ernährungsberatung ist erforderlich. Die Injektionsstellen bei insulinbehandelten Menschen mit Diabetes sind regelmäßig zu untersuchen [21].

Des Weiteren ist die Komedikation unbedingt zu berücksichtigen. Zahlreiche Substanzen wie z. B. orale Antidiabetika, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Hemmer, Fibrate, Fluoxetin, Monoaminoxidase (MAO) Hemmer, Pentoxifyllin, Salicylate, SulfonamidAntibiotika können eine Verstärkung der durch Insulin hervorgerufene Blutzuckersenkung und eine Erhöhung der Anfälligkeit für Hypoglykämien verursachen. Andere Arzneimittel, z. B. Kortikosteroide, Diuretika, Glukagon, Sexualsteroid, Phenothiazin-Abkömmlinge, Sympathomimetika, Schilddrüsenhormone, Proteaseinhibitoren und vieles mehr können den blutzuckersenkenden Effekt abschwächen. Weitere Substanzen wiederum, z. B. Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze oder Alkohol können sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin führen. Zusätzlich können unter der Wirkung von Sympatholytika wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin die Symptome der adrenergen Gegenregulation abgeschwächt sein oder fehlen [46].

Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin

Vor Einleitung einer Therapie mit Ertugliflozin hat eine umfassende Aufklärung bzgl. der möglichen Nebenwirkungen der SGLT-2-Hemmer zu erfolgen. Wird Ertugliflozin zu Insulinsekretagoga wie zum Beispiel Sulfonylharnstoffen gegeben, so kann ggf. eine Reduzierung der Dosis letzteren sinnvoll sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu reduzieren. Wird Ertugliflozin zu Metformin und einem DPP-4-Hemmern gegeben, so sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Die Abbauwege von Sitagliptin und Ertugliflozin überschneiden sich nicht, Arzneimittelinteraktionen sind daher nicht zu erwarten. Aufwändige Patientenschulungen und Blutzuckerselbstkontrollen entfallen[12].

FAZIT:

Die orale Behandlung mit Ertugliflozin ist eine einfache Therapie. Der Therapieaufwand für Arzt und Patient ist erheblich geringer als bei einer Insulinbehandlung.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wird gemeinhin eine vergleichbare Bedeutung zugesprochen wie der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen, dem Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte oder der Eignung vom Wirkmechanismus [1; 21]. Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie schätzen Ärzte in erster Linie die blutzuckersenkende Eigenschaft und das Sicherheitsprofil eines Präparates. Für die Patienten spielen einige wenige – durchaus abweichende – Parameter eine überaus wichtige Rolle.

Limitationen einer insulinbasierten Therapie

Im Vordergrund steht die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hypoglykämischer Episoden und Gewichtszunahme [52-54]. Patienten unter Therapie mit Insulin fürchten das Auftreten von Hypoglykämien sogar mehr als mögliche Langzeitkomplikationen des Diabetes [55]. Ein Zusammenhang zwischen der Angst vor Hypoglykämien und negativen Auswirkungen auf das Diabetesmanagement, die Stoffwechselkontrolle sowie den Verlauf des Diabetes konnte gesichert werden [16]. Die Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geht mit der Häufigkeit des Auftretens wie auch der Schweregrad einer Hypoglykämie einher [55-57].

Die Darreichungsform der antidiabetischen Therapie ist für viele Patienten ein wichtiger Aspekt. Die Patienten fühlen sich mit der Injektion überfordert, haben Angst vor der Nadel und vor Schmerzen beim Spritzen und fühlen sich dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt [58].

Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin

Orale Therapien werden gegenüber Injektionsregimen bevorzugt [52]. Die Gabe von Ertugliflozin stellt eine Darreichungsform dar, die von Patienten präferiert wird, da sie aus nur einer Tablette besteht, die einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht wird.

FAZIT:

Eine orale Therapie kommt den Patientenpräferenzen entgegen. Sämtliche Belastungen, die mit einer insulinbasierten Injektionstherapie einhergehen, entfallen.

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 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 bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) 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, vermehrte Harnsäureausscheidung. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil stimmt mit der Klasse überein - eine Aufklärung hinsichtlich der Hygienemaßnahme zur Reduktion der Genitalmykosen und der Einhaltung von sogenannten „sickdays rules“ um die (seltenen) Ketoazidosen zu reduzieren ist geboten.

Auswirkung auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte

In der 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 m² und Makroalbuminurie) wichtige Effekte zeigen können: Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate, reduzierte Verschlechterung einer Albuminurie bzw. stärkere Regression einer Albuminurie.

Kein intrinsisches Hypoglykämierisiko

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 Insulin: Die zwar ausgeprägte (dosisabhängige) blutzuckersenkende Wirksamkeit von Insulin geht mit einem ebenfalls hohen Hypoglykämierisiko einher, besonders zu Therapiebeginn [1]. Auch nicht schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse werden von Patienten gefürchtet. Um diese vorzubeugen werden oft eigenmächtig Dosisreduktionen vorgenommen [59]. Eine unzureichende Blutzuckereinstellung ist die Folge, mit einem damit einhergehenden erhöhten Risiko für Komplikationen und Folgeerkrankungen.

Hinauszögerung einer Therapieintensivierung mit Insulin

In der kardiovaskulären Endpunktstudie VERTIS CV hatten 4341 Patienten zu Studienbeginn noch keine Insulin-Therapie erhalten. Im Laufe der Studie wurde eine Insulinisierung begonnen bei 12,8 % bzw. 11,6 % der Patienten in den zwei Ertugliflozin-Studienarmen (5 mg bzw. 15 mg), im Vergleich zu 17,5 % der Patienten im Placebo-Arm. Die Einleitung einer Insulin-Therapie bei 10 % der Patienten erfolgte im Durchschnitt nach ca. 1,5 Jahren im Placebo Arm. Mit Ertugliflozin in beiden Dosierungen war dies erheblich später erforderlich: 399 bzw. 669 Tage mit 5 mg bzw. 15 mg täglich [10]. Ganz im Sinne der aktuellen Empfehlungen der NVL T2DM, sämtliche therapeutische Möglichkeiten auszuschöpfen, bevor eine Insulinisierung bei Menschen mit T2DM eingeleitet wird, ist es mit Ertugliflozin möglich, eine erhebliche Verzögerung dieses Schrittes herbeizuführen.

Senkung von Körpergewicht und Blutdruck

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

Fazit:

Zusammenfassend bietet Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin dank einer starken blutzuckersenkenden Wirksamkeit gepaart mit einem niedrigen Hypoglykämierisiko und

günstigen Auswirkungen auf Körpergewicht und Blutdruck – zusätzlich zu den bekannten Klasseneffekten einer Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie der Verhinderung einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion – eine attraktive Option, vor allem gegenüber einer Optimierung des Humaninsulinregimes, die bekannter Weise mit einer Erhöhung des Hypoglykämierisikos und des Körpergewichtes nebst einem hohem Therapieaufwand und der Notwendigkeit von täglich (mehrmals) zu verabreichenden Spritzen einhergeht und damit ein für viele Patienten mit T2DM inakzeptables Profil 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 [60].

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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin	Ca. 756.571	Ca. 662.000

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 [61]. In seinen jüngsten Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen von Dulaglutid, Dapagliflozin sowie Semaglutid hat der G-BA jeweils auf die Zahlen des IQWiG Arbeitspapiers zurückgegriffen [62-64]. 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. 662.000 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 [65]. Die Anzahl der GKV Versicherten in Deutschland lag im Jahr 2019 bei 72.781.000 [66]. 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. 756.571 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 Kombination mit Insulin	Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Zusatznutzen nicht belegt.	Ca. 662.000

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 [67]. Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.2.2 aus Modul 4D. Die Anzahl der Patienten in der GKV ergibt sich aus Tabelle 3-2.

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.

Außerdem sind die Kalkulationsschritte der Inzidenz- und Prävalenzzahlen der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [60].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 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].
2. Filippas-Ntekouan, S., Tsimihodimos, V., Filippatos, T., Dimitriou, T. & Elisaf, M. 2018. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 14, 1113-21.
3. Thomas, M. C., Cooper, M. E. & Zimmet, P. 2016. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, 12, 73-81.
4. 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.

5. Cosentino, F., Cannon, C. P., Cherney, D. Z. I., Masiukiewicz, U., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Frederich, R., Charbonnel, B., Mancuso, J., Shih, W. J., Terra, S. G., Cater, N. B., Gantz, I. & McGuire, D. K. 2020. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*, 142, 2205-15.
6. 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.
7. Dalal, M. R., Grabner, M., Bonine, N., Stephenson, J. J., DiGenio, A. & Bieszk, N. 2016. Are patients on basal insulin attaining glycemic targets? Characteristics and goal achievement of patients with type 2 diabetes mellitus treated with basal insulin and physician-perceived barriers to achieving glycemic targets. *Diabetes research and clinical practice*, 121, 17-26.
8. Blonde, L., Bailey, T., Strong, J. & Levin, P. 2019. Real-world evidence in diabetes: relevance to clinical practice. *J Fam Pract*, 68.
9. Meneghini, L. F., Sullivan, S. D., Oster, G., Busch, R., Cali, A. M. G., Dauchy, A., Gill, J. & Bailey, T. S. 2020. A pragmatic randomized clinical trial of insulin glargine 300 U/mL vs first-generation basal insulin analogues in insulin-naïve adults with type 2 diabetes: 6-month outcomes of the ACHIEVE Control study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 22, 2004-12.
10. Lingvay, I., Greenberg, M., Gallo, S., Shi, H., Liu, J. & Gantz, I. 2021. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23, 1640-51.
11. Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N. & Kushner, R. F. 2021. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*, 384, 989-1002.
12. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021.
13. Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A., Martinell, M., Dorkhan, M., Carlsson, A., Vikman, P., Prasad, R. B., Aly, D. M., Almgren, P., Wessman, Y., Shaat, N., Spégel, P., Mulder, H., Lindholm, E., Melander, O., Hansson, O., Malmqvist, U., Lernmark, Å., Lahti, K., Forsén, T., Tuomi, T., Rosengren, A. H. & Groop, L. 2018. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 6, 361-9.

14. 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.
15. Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., Smith, C. D., Hong, G. & Brown, J. 2005. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes*, 54, 3427.
16. Wild, D., von Maltzahn, R., Brohan, E., Christensen, T., Clauson, P. & Gonder-Frederick, L. 2007. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient education and counseling*, 68, 10-5.
17. Kalra, S. 2014. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 5, 355-66.
18. 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].
19. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumhach, 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.
20. 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.
21. 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.
22. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2018. Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine).
23. 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.

24. 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.
25. Fralick, M., Schneeweiss, S. & Paterno, E. 2017. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *The New England journal of medicine*, 376, 2300-2.
26. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2019. Rote-Hand-Brief zu SGLT-2-Inhibitoren. Risiko einer Fournier-Gangrän (nekrotisierende Faszitis des Perineums).
27. 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.
28. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2017. Information des BfArM zu SGLT-2-Inhibitoren: möglicherweise erhöhtes Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Mooradian, A. D. 2003. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Archives of internal medicine*, 163, 33-40.
33. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein, H. C., Bosch, J., Dagenais, G. R., Díaz, R., Jung, H., Maggioni, A. P., Pogue, J., Probstfield, J., Ramachandran, A., Riddle, M. C., Rydén, L. E. & Yusuf, S. 2012. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine*, 367, 319-28.
34. Marso, S. P., McGuire, D. K., Zinman, B., Poulter, N. R., Emerson, S. S., Pieber, T. R., Pratley, R. E., Haahr, P. M., Lange, M., Brown-Frandsen, K., Moses, A., Skibsted, S., Kvist, K. & Buse, J. B. 2017. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 377, 723-32.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. KDIGO 2020. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 98, S1-s115.
42. Morales, J. & Schneider, D. 2014. Hypoglycemia. *The American journal of medicine*, 127, S17-24.
43. 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.
44. 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.
45. Holstein, A. 2012. Hypoglykämie. Wie kann dieser Notfall verhindert werden?
46. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020. Fachinformation Lantus®, Stand: Juli 2020.
47. Laubner, K., Molz, K., Kerner, W., Karges, W., Lang, W., Dapp, A., Schütt, M., Best, F., Seufert, J. & Holl, R. W. 2014. Daily insulin doses and injection frequencies of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-wiss database. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 30, 395-404.

48. Dagogo-Jack, S., Liu, J., Eldor, R., Amorin, G., Johnson, J., Hille, D., Liao, Y., Huyck, S., Golm, G., Terra, S. G., Mancuso, J. P., Engel, S. S. & Lauring, B. 2018. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20, 530-40.
49. 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>.
50. Schernthaner, G., Karasik, A., Abraitienė, A., Ametov, A. S., Gaál, Z., Gumprecht, J., Janež, A., Kaser, S., Lalić, K., Mankovsky, B. N., Moshkovich, E., Past, M., Prázný, M., Radulian, G., Smirčić Duvnjak, L., Tkáč, I. & Trušinskis, K. 2019. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovascular diabetology*, 18, 115.
51. Kahn, B. B. & Flier, J. S. 2000. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 106, 473-81.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Barnett, A. H. 2010. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Current medical research and opinion*, 26, 1333-42.
56. Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., Wittrup-Jensen, K., Kennedy-Martin, T. & Currie, C. J. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 21, 1477-83.
57. Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P. & Alexander, C. M. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, obesity & metabolism*, 11, 1138-44.

58. 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.
59. Fidler, C., Elmelund Christensen, T. & Gillard, S. 2011. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *Journal of medical economics*, 14, 646-55.
60. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Berechnungsgrundlage zur Epidemiologie.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten.
62. 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.
63. 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).
64. 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).
65. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. Bevölkerungsstand. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
66. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln.
67. 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 ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin (STEGLATRO [®]) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Ertugliflozin: Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. 1 x täglich; 5 mg-15 mg	Kontinuierlich	365
		NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365
Ertugliflozin (STEGLATRO [®]) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht	Ertugliflozin: Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	ausreichend kontrolliert	5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. 1 x täglich; 5 mg-15 mg		
		NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365
		Metformin: 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. 2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p>Metformin: 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. 2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</p>	Kontinuierlich	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<p>NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</p>	Kontinuierlich	365
		<p>Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</p>	Kontinuierlich	365
		<p>Empagliflozin: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e-GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die</p>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. 1 x täglich; 10 mg-25 mg		
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	Kontinuierlich	365
		Liraglutid: 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. 1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	NPH-Insulin: 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. Der basale Stoffwechselbedarf liegt dabei bei 40 bis 60 % des Tagesbedarfes. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag (aufgeteilt zwischen NPH-Insulin und Bolusinsulin)	Kontinuierlich	365
		Bolusinsulin: 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. 3 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag (aufgeteilt zwischen NPH-Insulin und Bolusinsulin)	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 [2-8]. 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]. 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 [2-9]. 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 Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Im Rahmen dieses Moduls stellen wir die Kombination von Ertugliflozin mit Insulin + ggf. Metformin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) 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]:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid (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)).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid)“ können unterschiedliche Therapieschemata sinnvoll sein. Dies schließt den Wechsel des Therapietyps, des Therapieregimes sowie eine Steigerung der Insulindosis ein. Demnach ist diese zweckmäßige Vergleichstherapie als eine vom behandelnden Arzt jeweils patientenindividuell gewählte Insulintherapie anzusehen, sodass eine Vielzahl von Therapieregimen möglich ist. Im Folgenden werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Empagliflozin oder Liraglutid)“ exemplarisch der Behandlungsmodus, der Jahresdurchschnittsverbrauch sowie die Jahrestherapiekosten für die folgenden Humaninsulinregime dargestellt:

- Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)-Monotherapie,
- Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + OAD (hier: Metformin oder Empagliflozin),
- Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + GLP-1 Rezeptoragonist (hier: Liraglutid)
- Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT: Kombination aus einem NPH-Insulin und einem Bolusinsulin unter regelmäßiger Stoffwechsel-Selbstkontrolle).

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 ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Ertugliflozin: Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. 1 x täglich; 5 mg-15 mg	365
		NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Ertugliflozin: Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. 1 x täglich; 5 mg-15 mg	365
		NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Metformin: 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. 2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365
		Metformin: 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. 2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	NPH-Insulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365
		Mischinsulin: 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. 1-2 x täglich; 0,5 I. E.-- 1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<p>Empagliflozin: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e-GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg.</p> <p>1 x täglich; 10 mg-25 mg</p>	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<p>NPH-Insulin: 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.</p> <p>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</p>	365
		<p>Mischinsulin: 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.</p> <p>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</p>	365
		<p>Liraglutid: 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.</p> <p>1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</p>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	NPH-Insulin: 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. Der basale Stoffwechselbedarf liegt dabei bei 40 bis 60 % des Tagesbedarfes. 1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag (aufgeteilt zwischen NPH- Insulin und Bolusinsulin)	365
		Bolusinsulin: 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. 3 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag (aufgeteilt zwischen NPH- Insulin und Bolusinsulin)	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 [2-9]. 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]. 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

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

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 ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	Ertugliflozin: 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	Ertugliflozin: 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	NPH-Insulin: 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)	NPH-Insulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	Mischinsulin: 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)	Mischinsulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	Ertugliflozin: 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	Ertugliflozin: 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	NPH-Insulin: 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)	NPH-Insulin: 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 ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		365	Mischinsulin: 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)	Mischinsulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	Metformin: 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)	Metformin: 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)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	NPH-Insulin: 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)	NPH-Insulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	Mischinsulin: 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)	Mischinsulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel,	365	NPH-Insulin: 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)	NPH-Insulin: 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 ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	Mischinsulin: 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)	Mischinsulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	Metformin: 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)	Metformin: 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)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	NPH-Insulin: 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)	NPH-Insulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	Mischinsulin: 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)	Mischinsulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	Empagliflozin: 10 mg-25 mg (1 Tablette zu 10 mg bis 1 Tablette zu 25 mg)	Empagliflozin: 3.650 mg-9.125 mg (365 Tabletten zu 10 mg bis 365 Tabletten zu 25 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	NPH-Insulin: 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)	NPH-Insulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	Mischinsulin: 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)	Mischinsulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	Liraglutid: 1,2 mg-1,8 mg (1 Dosis zu 1,2 mg bis 1 Dosis zu 1,8 mg)	Liraglutid: 438 mg-657 mg (365 Dosen zu 1,2 mg bis 365 Dosen zu 1,8 mg)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	365	NPH-Insulin + Bolusinsulin: 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen NPH-Insulin und 3 Dosen Bolusinsulin, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	NPH-Insulin + Bolusinsulin: 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen NPH-Insulin und 1095 Dosen Bolusinsulin, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
<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: 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]. 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, 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. [10], S. 10) in der Indikation T2DM ausschließlich die Erhaltungsdosierungen herangezogen [2-9].

Aus den Angaben der Fachinformationen zu den Wirkstoffen Ertugliflozin, Metformin, Liraglutid, Empagliflozin und Humaninsulin ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen. Für Metformin 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 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. [10], S. 10). Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend dem amtlichen Mikrozensus 2017 [11] 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 Body Mass Index (BMI) der Männer über 29,5 und der Frauen über 30 [12]. Der durchschnittliche BMI im Mikrozensus betrug zum Vergleich bei erwachsenen Männern 26,7 und bei erwachsenen Frauen 25,1 [11]. 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. [13]).

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 ^a)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^b	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b	
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ertugliflozin ^c	Steglatro 5 mg, 98 Tabletten (PZN 16351664)	127,60 EUR	119,38 EUR [1,77*; 6,45**]
	Steglatro 15 mg, 98 Tabletten (PZN 16351693)	127,60 EUR	119,38 EUR [1,77*; 6,45**]
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels			
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***]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^b	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b
Humaninsulin (NPH-Insulin)	z. B. BERLINSULIN H Basal Pen Injektionssuspension, 10X3 ml (PZN 07221253)	89,7 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)	89,7 EUR (Festbetrag) 87,93 EUR [1,77*]
	z. B. BERLINSULIN H 30/70 Pen Injektionssuspension, 10X3 ml (PZN 07221336)	89,7 EUR (Festbetrag) 81,71 EUR [1,77*; 6,22***]
	z. B. ACTRAPHANE 50 Penfill 100 I.E./ml Zylinderampullen, 10X3 ml (PZN 00542882)	89,7 EUR (Festbetrag) 87,93 EUR [1,77*]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
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***]
Empagliflozin	z. B. JARDIANCE 10 mg Filmtabletten, 100 St (PZN 10262072)	192,4 EUR 180,59 EUR [1,77*; 10,04**]
	z. B. JARDIANCE 25 mg Filmtabletten, 100 St (PZN 10262132)	192,4 EUR 180,59 EUR [1,77*; 10,04**]
Liraglutid	z. B. VICTOZA 6 mg/ml Injektionslsg.i.e.Fertigpen, 10X3 ml (PZN 03277707)	570,7 EUR 537,94 EUR [1,77*; 30,99**]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	z. B. BERLINSULIN H Basal Pen Injektionssuspension, 10X3 ml (PZN 07221253)	89,7 EUR (Festbetrag) 81,71 EUR [1,77*; 6,22***]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^b	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b	
Humaninsulin (Mischinsulin)	z. B. INSUMAN Comb 25 100 I.E./ml SoloStar, 10X3 ml (PZN 01493571)	89,7 EUR (Festbetrag)	87,93 EUR [1,77*]
	z. B. BERLINSULIN H 30/70 Pen Injektionssuspension, 10X3 ml (PZN 07221336)	89,7 EUR (Festbetrag)	81,71 EUR [1,77*; 6,22***]
	z. B. ACTRAPHANE 50 Penfill 100 I.E./ml Zylinderampullen, 10X3 ml (PZN 00542882)	89,7 EUR (Festbetrag)	87,93 EUR [1,77*]
Humaninsulin (Bolusinsulin)	z. B. BERLINSULIN H Normal Pen Injektionslösung, 10X3 ml (PZN 07221230)	89,7 EUR (Festbetrag)	81,71 EUR [1,77*; 6,22***]
<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) [14]. c: Meldebestätigung der IFA GmbH [15]</p> <p>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: 15.10.2021) 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 [14]. 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[®] noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet ist, werden die Kosten auf Basis der Meldebestätigung der IFA GmbH vom 29.10.2021 angegeben [15]. Die gesetzlichen Rabatte für Steglatro[®] 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 ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^{b, d}	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin (STEGLATRO [®]) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag ^d	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Ertugliflozin (STEGLATRO [®]) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag ^d	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag ^d	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag ^d	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^{b, d}	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag ^d	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag ^d	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät ^d (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag ^d	365-730
		Nadeln zur Applikation von Liraglutid	1 pro Tag ^d	365
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen	4-6 pro Tag ^d	1.460-2.190
		Lanzetten	4-6 pro Tag ^d	1.460-2.190
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	4-5 pro Tag (2 für NPH-Insulin und 3 für Bolusinsulin)	1.460-1.825
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25

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: 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: G-BA Beschluss zu Semaglutid, Tragende Gründe [16].
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 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 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. [16], 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.

Im Rahmen des Therapieregimes „Intensivierte konventionelle Insulintherapie“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird jedoch angenommen, dass die betroffenen Patienten aufgrund ihrer Insulinresistenz vermehrt Insulininjektionen und damit verbunden mehr Kontrollen des Blutglukosespiegels im Vergleich zu anderen Insulinregimen durchführen. In den tragenden Gründen zu seinem Beschluss zu Semaglutid [16], S. 40) gibt der G-BA im Rahmen der ICT 4 bis 5 Insulinapplikationen und 4- bis 6-mal tägliche Blutglukosemessungen an.

Bei der Therapie mit Liraglutid, das einmal täglich subkutan injiziert wird [4], 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 ^a	0,319
Lanzetten ^b	0,0205
Blutzuckermessgerät ^c	12,00
Nadeln zur Insulinapplikation ^d	0,1995
Nadeln zur Applikation von Liraglutid ^e	0,2875
Insulin-Pen ^f	47,09
a: GLUCO VERITAS Blutzucker-Teststreifen, 50 St., AVP 15,95 EUR, PZN 16198843 [17]. b: BLUTLANZETTEN Metall einfach, 200 St., AVP 4,10 EUR, PZN 01313735 [18]. c: RELICHEK Halo Blutzucker-Messsystem, 1 St., AVP 12,00 EUR, PZN 14170272 [19]. 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 [4]. 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^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ertugliflozin (STEGLATRO [®]) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Insulin-Pen	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO [®]) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Insulin-Pen	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Insulin-Pen	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Insulin-Pen	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Insulin-Pen	211,51 EUR bis 532,16 EUR

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid ^c	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Nadeln zur Applikation von Liraglutid, Insulin-Pen	316,45 EUR bis 637,10 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Insulin-Pen	801,71 EUR bis 1.122,37 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: 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]
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 ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin (STEGLATRO [®]) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	827,37 EUR bis 1.268,39 EUR	211,51 EUR bis 532,16 EUR	0,00 EUR	1.038,88 EUR bis 1.800,55 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO [®]) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	861,87 EUR bis 1.371,86 EUR	211,51 EUR bis 532,16 EUR	0,00 EUR	1.073,37 EUR bis 1.904,02 EUR
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	417,24 EUR bis 927,24 EUR	211,51 EUR bis 532,16 EUR	0,00 EUR	628,74 EUR bis 1.459,40 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin ^b	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	1.041,90 EUR bis 1.482,91 EUR	211,51 EUR bis 532,16 EUR	0,00 EUR	1.253,40 EUR bis 2.015,07 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid ^b	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	1.691,73 EUR bis 2.787,24 EUR	316,45 EUR bis 637,10 EUR	0,00 EUR	2.008,18 EUR bis 3.424,34 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	382,74 EUR bis 765,49 EUR	801,71 EUR bis 1.122,37 EUR	0,00 EUR	1.184,46 EUR bis 1.887,85 EUR

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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
<p>a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1].</p> <p>b: 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].</p> <p>c: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].</p> <p>d: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind [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 ambulante und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

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

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

Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes [9].

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen die Behandlung mit Insulin mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel den

Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die GKV Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 mit 662.000 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, GLP-1 Analoga und Insulinen weitere Therapiemöglichkeiten für eine Monotherapie zur Verfügung, wobei die letzteren beiden Arzneimittelgruppen eher späteren Therapiestadien vorbehalten sind (Glinide und alpha Glukosidasehemmer spielen in der Versorgung nur noch eine untergeordnete Rolle). Neu ist, dass die Abschätzung des Risikos für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse die Wirkstoffauswahl beeinflusst. Während bei Patienten ohne entsprechendes Risiko eine Metformin Monotherapie empfohlen wird, sehen beide Leitlinien für Patienten mit hohem Risiko (z. B. bei einer klinisch relevanten renalen Erkrankung) entweder eine Metformin Monotherapie oder die Kombination von Metformin plus einem SGLT-2 Inhibitor oder einem GLP-1 Rezeptoragonisten vor; bei Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung wird initial die Kombination von Metformin plus einem SGLT-2 Inhibitor oder einem GLP-1 Rezeptoragonisten empfohlen. Die Auswahl eines 2. Medikamentes bzw. die Therapieintensivierung mit einem zusätzlichen oder alternativen Medikament erfolgt entsprechend der Effekte auf priorisierte Endpunkte [23; 24].

Die Zunahme des therapeutischen Stellenwertes der SGLT-2-Inhibitoren sowie der GLP-1 Analoga basierend auf ihrem in den großen Endpunktstudien gezeigtem 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 doses, 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 [9]. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie erhalten können.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

In einer Substudie von VERTIS-CV wurde die Gabe von 5m Ertugliflozin bzw. 15 mg Ertugliflozin zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis von ≥ 20 I. E. pro Tag versus Placebo zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis von ≥ 20 I. E. pro Tag verglichen. Zu Woche 18 brachen 9 Patienten (2,6 %) unter Ertugliflozin 5 mg, 14 Patienten (3,8 %) unter Ertugliflozin 15 mg sowie 13 Patienten (3,7 %) unter Placebo die Therapie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab [26].

Bei beiden Dosierungen brachen somit nur wenige Patienten 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 [27-29]. 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 [30; 31]. Ertugliflozin als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) 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 Insulin kann es

notwendig sein, die Dosis des Insulins zu verringern, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren [9]. Das Auftreten von Genital- und Harnwegsinfektionen unter Ertugliflozin spielt nur eine untergeordnete Rolle [27; 28; 32].

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2018-B-215 und 2018-B-216.
2. AbZ-Pharma GmbH 2018. Fachinformation Gliben-CT, Stand: Juli 2018.
3. Aristo Pharma GmbH 2019. Fachinformation Glimepirid Aristo, Stand: März 2019.
4. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Liraglutid, Stand: Februar 2021.
5. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG 2019. Fachinformation Metformin, Stand: November 2019.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020. Fachinformation Insuman® Basal Insuman® Basal SoloStar®, Stand: Juli 2020.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020. Fachinformation Insuman® Comb 50, Stand: Juli 2020.
8. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Empagliflozin, Stand: Juli 2021.
9. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021.

10. 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.
11. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017. Bevölkerungsentwicklung bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.
12. 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.
13. 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).
14. Lauer 2021. Ertugliflozin.
15. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH 2021. IFA Meldebestätigung für STEGLATRO®.
16. 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).
17. Lauer 2021. Teststreifen.
18. Lauer 2021. Lanzetten.
19. Lauer 2021. Blutzuckermessgeräte.
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. Lingvay, I., Greenberg, M., Gallo, S., Shi, H., Liu, J. & Gantz, I. 2021. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23, 1640-51.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Fadini, G. P., Bonora, B. M., Mayur, S., Rigato, M. & Avogaro, A. 2017. 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 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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