

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Ertugliflozin (STEGLATRO®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 E**

*Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend  
kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus und hohem  
kardiovaskulärem Risiko als Ergänzung zu Diät und  
Bewegung*

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

Stand: 01.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	91
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	101
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	105
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	108
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	109
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	112
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	112
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	113
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	113
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	114
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	114
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	115
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	116

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie nach Anwendungsgebiet wie vom G-BA bestimmt .....	9
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-3: World Health Organization (WHO) GM ATC Level 4: Marktübersicht OADs / GLP-1 RA .....	31
Tabelle 3-4: WHO GM-ATC Level 4: Marktübersicht Insulin .....	32
Tabelle 3-5: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen .....	35
Tabelle 3-6: Ermittlung der Zielpopulation .....	37
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	38
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	87
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	91
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	97
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	98
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	102
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. ....	115

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABI	Ankle Brachial Index (Knöchel-Arm-Index)
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation
API	Allgemein-mediziner/Praktiker/Hausärztlich-tätige Internisten
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease (arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft (Koronare Bypass Operation)
CANVAS	Canagliflozin cardiovascular assessment study
DDD	Defined Daily Dose
DECLARE- TIMI 58	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
e-GFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EMPA REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
FDA	Food an Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1 RA	Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist
GM	German Modification
HbA1c	Hämoglobin A1c
HHF	Hospitalization for heart failure (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz)
I. E.	Internationale Einheit
ICD	International Classification of Diseases

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACE	Major cardiovascular event (schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis)
OAD	Orales Antidiabetikum
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (Perkutane Koronarintervention)
PIONEER-6	A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium glucose cotransporter-2 (Natrium-Glucose-Co-Transporter 2)
SoC	Standard of Care
SUSTAIN-6	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2 Diabetes mellitus
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VERTIS CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

Im Zuge des Beratungsgesprächs vom 25. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-234, [1]) kam es zu einer Änderung der zVT und einer damit verbundenen Änderung der Teilpopulationen. Diese lautet nun wie folgt:

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

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

–Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid),

–Metformin+Sitagliptin,

–Metformin+Empagliflozin,

–Metformin+Liraglutid

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

–Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Metformin+Liraglutid *oder*

–Metformin+Dapagliflozin

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

–Metformin+Empagliflozin+Sitagliptin, *oder*

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid

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

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid, *oder*

–Metformin+Dapagliflozin+Liraglutid

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

–Humaninsulin+Metformin

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

–Humaninsulin+Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Dapagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Liraglutid

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

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

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

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

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

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

Das vorliegende Modul 3E bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) und hohem kardiovaskulärem Risiko.

Die zVT ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten Leitlinien, d. h. „Standard of Care“ (SoC) + Placebo, die nach Maßgabe des Arztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien patientenindividuell angepasst werden kann.

### 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 Gemeinsamen Bundesausschuss (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.

Dabei wurden die zVT für die Anwendungsgebiete A-D vom G-BA wie folgt bestimmt [2].

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie nach Anwendungsgebiet wie vom G-BA bestimmt

Kodierung im Dossier	Anwendungsgebiet bzw. Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A	Als Monotherapie bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).
B	Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit einem	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>oder</i> Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> Metformin + Liraglutid <sup>a</sup> <i>oder</i>

Kodierung im Dossier	Anwendungsgebiet bzw. Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie
	blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.
C	Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> Humaninsulin + Empagliflozin <sup>a</sup> <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid <sup>a</sup> <i>oder</i> Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.
D	Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin <sup>a</sup> oder Liraglutid <sup>a</sup> ).
<sup>a</sup> In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle [2]).		

MSD folgt der Festlegung der zVT für die Anwendungsgebiete A–D durch den G-BA.

Die Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet E für T2DM Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten Leitlinien, d. h. „Standard of Care“ (SoC) + Placebo, die nach Maßgabe des Arztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien patientenindividuell angepasst werden kann.

Diese Auswahl der zVT wird im Folgenden hergeleitet und begründet.

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 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.*

Das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Modul 3E bezieht, umfasst erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko. In dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde diese Patientengruppe nicht extra aufgeführt, noch wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie für sie benannt.

Sie ist jedoch in der Zulassung von Steglatro<sup>®</sup> enthalten, da sowohl die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als auch die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) Endpunktstudien zur kardiovaskulären Sicherheit unter Einschluss von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zur Zulassung von neuen Antidiabetika fordern [3; 4]. Auch der G-BA hat in früheren Nutzenbewertungsbeschlüssen die Bedeutung von kardiovaskulären Endpunktstudien hervorgehoben und deren Notwendigkeit für eine abschließende Beurteilung des Zusatznutzens unterstrichen [5]. Dieser Forderung der Zulassungsbehörden als auch des G-BA trägt MSD mit der kardiovaskulären Endpunktstudie VERTIS CV Rechnung.

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA ist es nicht zwingend erforderlich, dass die Nutzenbewertung gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie durchgeführt wird. Es kann auch eine andere zVT bestimmt werden, sofern diese im Sinne der Verfahrensordnung ebenfalls zweckmäßig ist, vor allem im Hinblick darauf, dass sie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehört und die Abweichung von der durch den G-BA festgelegten zVT plausibel begründet werden kann [6].

Aus Sicht von MSD stellen T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine besonders vulnerable Teilpopulation dar, die sowohl eine gesonderte Betrachtung als auch eine eigene zVT rechtfertigt.

Es wird daher bezüglich der zVT unterschieden zwischen:

- T2DM Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: für diese Anwendungsgebiete (3A-D) folgt MSD der vom G-BA festgestellten zVT [2] und

- T2DM Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko: für dieses Patientenkollektiv werden die vom G-BA benannten Vergleichstherapien als nicht zweckmäßig angesehen, so dass hier der Vergleich gegenüber einer anderen ZVT durchgeführt wird.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin in diesem Anwendungsgebiet wird die kardiovaskuläre Endpunktstudie Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type-2-Diabetes-Mellitus Participants With Vascular Disease (VERTIS CV) herangezogen.

In der kardiovaskulären Endpunktstudie VERTIS CV wird ein hohes kardiovaskuläres Risiko über eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wie folgt definiert:

- Koronare Herzkrankheit diagnostiziert anhand eines spontanen Myokardinfarktes in der Vorgeschichte
- Koronare Herzkrankheit diagnostiziert anhand einer koronaren Revaskularisation in der Anamnese, entweder durch eine perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention, PCI) oder eine koronare Bypass-Operation (coronary artery bypass graft, CABG),
- Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung, diagnostiziert anhand eines ischämischen Schlaganfalls oder anhand einer Karotis-Revaskularisation in der Anamnese.
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit, diagnostiziert durch angiographische Dokumentation oder einen Knöchel-Arm-Index (ankle brachial index, ABI) kleiner 0,85 samt Symptomen eines Hinkens oder Zustand nach Amputation, peripherem Bypass oder peripherer Angioplastie der Extremitäten.

Die Behandlung des T2DM fokussiert primär auf eine möglichst gute Blutzuckereinstellung als auch auf die Kontrolle der weiteren Risikofaktoren wie vor allem erhöhte Lipide, Übergewicht, sowie Bluthochdruck. Ziel ist dabei die Vermeidung sowohl von akuten Symptomen als auch von Folgekomplikationen (kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen sowie mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie z.B. eine diabetesbedingte Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie) [7]. Bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wie in VERTIS CV eingeschlossen sind solche Folgekomplikationen bereits eingetreten.

Patienten mit einem T2DM haben gegenüber Nicht-Diabetikern bereits ein etwa doppelt so hohes Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, sowie ein deutlich erhöhtes Risiko, ein mikro- oder makrovaskuläres Ereignis zu erleiden. Kommen zu einem T2DM weitere kardiovaskuläre Komorbiditäten wie z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall hinzu, so steigt das Mortalitätsrisiko annähernd um das Fünffache, bei einer Kombination von T2DM, Herzinfarkt und Schlaganfall sogar um das Siebenfache [8].

Somit steht bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko die Verringerung der kardiovaskulären Mortalität im Vordergrund, weshalb sich die Versorgung von T2DM Patienten mit einem bzw. ohne ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko voneinander unterscheidet

und auch die medikamentöse Therapieauswahl sich an der Abschätzung des Risikos für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse orientiert [7].

Bei T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko kann sich die Therapie nicht nur auf die alleinige Kontrolle des Blutzuckerspiegels konzentrieren, sondern muss darüber hinaus auch die Behandlung der jeweiligen kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren berücksichtigen. Bei Betrachtung dieser Teilpopulation geht auch der G-BA von dieser Prämisse aus und fordert, „...dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u. a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker durchgeführt wird...“ [2].

Diese Patientengruppe mit hohem kardiovaskulärem Risiko weist bezüglich der Behandlung ihres T2DM und der kardiovaskulären Risikofaktoren bereits einen fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auf. So werden diese Patienten in VERTIS CV zu Baseline bereits umfassend und extensiv mit Antidiabetika und kardiovaskulärer Medikation behandelt: so haben 98 % aller Patienten bereits eine antidiabetische Vortherapie, über 60 % werden mit einer Kombinationstherapie von zwei oder mehr Antidiabetika behandelt und 47 % sind schon mit Insulin therapiert. Analog erhalten bereits 95 % aller Patienten bereits eine antihypertensive Medikation, 89 % werden mit Antikoagulantien behandelt und 84 % bekommen bereits eine lipidsenkende Therapie.

Dies zeigt, dass Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bereits mit einem breiten Spektrum an Antidiabetika und kardiovaskulärer Medikation vorbehandelt werden, so dass die vom G-BA festgelegte zVT nach Therapiestufen des T2DM für diese Patienten nicht zweckmäßig erscheint. Somit besteht die zVT für diese bereits unterschiedlich antidiabetisch und kardiovaskulär vorbehandelten Patienten aus einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten Leitlinien, d. h. „Standard of Care“ (SoC) + Placebo, die nach Maßgabe des Arztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien patientenindividuell angepasst werden kann.

Auch aus methodischer Sicht lässt sich basierend auf der Studie VERTIS CV für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten, auf die einzelnen Vortherapiestufen ausgerichteten zVT adäquat durchführen. Solch ein Vorgehen erscheint aus folgenden Gründen nicht sinnvoll:

- Bruch der Randomisierung: die nachträgliche Bildung von Subgruppen nach einem Merkmal (Vortherapie gemäß den Anwendungsgebieten B-D), nach denen nicht randomisiert stratifiziert wurde, führt zu einem Selektionsbias, so dass die Strukturgleichheit durch das Aufbrechen der Randomisierung nicht mehr gewährleistet ist und die induzierte Heterogenität zu einem hohen Maß an Verzerrung führt.
- Unterschiede der Baselinetherapie:

- Ertugliflozin und die zVT werden nicht zu identischen Zeitpunkten verabreicht. Im Interventionsarm wird Ertugliflozin zum Zeitpunkt der Randomisierung gegeben, wohingegen die Therapieanpassung mit Substanzen der zVT nach Maßgabe des Arztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien erst zu einem späteren Zeitpunkt stattfindet. Auch hier besteht durch die Selektion einzelner Patienten nach der passenden zVT aus dem Kontrollarm und die zeitliche Verschiebung die Gefahr, die interne Validität der Ergebnisse negativ zu beeinträchtigen.
- Selbst wenn man basierend auf den durch den G-BA vorgegebenen zVT Gruppen für den Interventions- und Kontrollarm zu Baseline bilden würde, liefe dies unweigerlich auf Patientengruppen mit unterschiedlicher Baseline Therapie hinaus. Beispiel. Würde man gemäß Anwendungsgebiet B die Zweifachtherapie Ertugliflozin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin vergleichen wollen, so hätten die Patienten mit Ertugliflozin + Metformin davor eine Metformin Monotherapie erhalten, wohingegen die Vergleichsgruppe von Patienten gebildet würde, die schon zu Baseline eine Zweifachtherapie bestehend aus Sulfonylharnstoff + Metformin bekamen. Selbst der G-BA stellt fest, dass bei „...*einem Vergleich von Patienten, die zu Baseline unterschiedliche Hintergrundtherapien erhalten haben, davon auszugehen ist, dass sich die Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien befinden. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen könnten unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden...*“, was einen sinnvollen Vergleich somit hinfällig erscheinen lässt [2].

Nichtsdestotrotz wurden in VERTIS CV in der Gesamtschau abgesehen von der Monotherapie Patienten mit Therapien behandelt, die sowohl die Intervention als auch die zVT in den verschiedenen Anwendungsgebieten B-D abbilden. Von ihrem Design her war die Studie nicht darauf ausgerichtet, einzelne antidiabetische Therapieregime im Hinblick auf ihre blutzuckersenkende Wirksamkeit zu vergleichen, sondern gemäß den Auflagen der Zulassungsbehörden dazu konzipiert, die kardiovaskuläre Sicherheit von Ertugliflozin zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardtherapie zu untersuchen.

Somit lässt sich VERTIS CV nur in Ihrer Gesamtheit als Studie zur Nutzenbewertung von Ertugliflozin zusätzlich zu einer antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie versus Placebo zusätzlich zu einer antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie heranziehen.

Nicht zuletzt wurden auch bereits in bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko die kardiovaskulären Endpunktstudien Empagliflozin Cardiovascular Outcome Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME), Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE- TIMI 58), A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER-6) sowie Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With

Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) als geeignet erachtet, um gegenüber dieser zVT einen Vergleich anzustellen und eine Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen [9-11]].

Aus Gründen der Verfahrenskonsistenz geht MSD daher davon aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für T2DM Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten Leitlinien, d. h. „Standard of Care“ (SoC) + Placebo ist, die nach Maßgabe des Arztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien patientenindividuell angepasst werden kann. MSD folgt damit bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko.

### 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. European Medicines Agency (EMA) 2018. Assessment report STEGLATRO<sup>®</sup> Procedure No. EMEA/H/C/004315/0000.
4. 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].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. 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 - Sitagliptin.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
7. 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].
8. The Emerging Risk Factors Collaboration 2015. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-461\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf).
11. 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).

### **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 als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) und hohem kardiovaskulärem Risiko.

#### **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**

Die an der Erarbeitung der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie T2DM beteiligten Fachgesellschaften haben sich auf einen Algorithmus für die medikamentöse Therapie von T2DM geeinigt, der gemeinsam priorisierte Therapieziele einerseits und die Wahrscheinlichkeit, aufgrund der persönlichen Krankheitsfaktoren von einer bestimmten Therapie zu profitieren andererseits als leitend für die Wahl der geeigneten Therapiestrategie erachtet. Auf Grundlage der derzeit vorliegenden Evidenz eröffnen sich dabei prinzipiell zwei Wege:

- Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes primär durch die Kontrolle des Hämoglobin A1c (HbA1c) als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung;
- primäre Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines speziell kardiovaskulären und renalen Ereignisses durch die Gabe von Medikamenten, die diese Endpunkte reduzieren.

Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren gehören zu den Substanzen, die in bestimmten Patientenpopulationen ausgesuchte Endpunkte innerhalb weniger Jahre im unterschiedlichen Ausmaß reduzieren konnten. Diese Evidenz ist bei der Auswahl der jeweils passenden Therapie zu berücksichtigen.

### **Limitationen bestehender Therapieoptionen und therapeutischer Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko**

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

- 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 pU eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten Leitlinien, d. h. SoC + Placebo als zVT fest. Entsprechend sollen die Effekte von Ertugliflozin zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie gegenüber Placebo zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie in einer Patientenpopulation mit hohem kardiovaskulärem Risiko 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**

SGLT-2-Inhibitoren, die sogenannten Gliflozine, hemmen den Natrium-Glukose-Co-Transporter-2 (englisch Sodium-glucose co-transporter-2, SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere [2; 3]. 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 [4]. Damit tragen die SGLT-2-Inhibitoren zusätzlich zu der Blutzuckerkontrolle auch zu einer Gewichtsabnahme und einer Blutdrucksenkung bei. Zu den Mechanismen hinter den Vorteilen, die diese Substanzen bei Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz vorweisen gehören eine verstärkte Natriurese mit Reduktion des Plasmavolumens und der kardialen Vorlast, ein verbesserter Gefäßwiderstand mit Reduktion der Nachlast und eine Verbesserung des Natriumhaushaltes im Gewebe wie auch weitere, noch nicht vollständig geklärte Effekte, darunter die Reduktion des inflammatorischen und des oxidativen Stress [5; 6], die erhöhte Nutzung von Ketonkörper als metabolische Substrate sowie die Reduktion der glomerulären Hyperfiltration und der Albuminurie und viele mehr.

Zu den wichtigen Sicherheitsaspekten der SGLT-2-Hemmer gehört das erhöhte Risiko für Genitalinfektionen. Sie treten bei etwa 10 % der Behandelten auf, wobei Frauen und Patienten mit Genitalmykosen in der Vorgeschichte deutlich häufiger betroffen sind [7; 8]. 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 [8].

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

Unter Therapie mit SGLT-2-Hemmern kann es zu einer atypischen diabetischen Ketoazidose kommen [9]. 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 Routedaten [10-12]. 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 SGLT2-Inhibitoren abzusetzen bzw. zu pausieren [1; 8].

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 [13; 14], eine Metaanalyse aus 84 randomisierten, kontrollierten Studien ermittelte eine Rate einer Fournier-Gangrän von 3,53 pro 100.000 Patientenjahre [8; 15].

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 [16]. 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 [17]. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen, präventiven Fußpflege ist in den Fachinformationen aller SGLT-2-Inhibitoren vermerkt.

Die FDA warnte 2015 vor einem erhöhten Risiko für Frakturen unter Therapie mit Canagliflozin und stellte auch Empagliflozin und Dapagliflozin unter besondere Beobachtung

[13; 18]. Eine signifikante Erhöhung der Frakturaten konnte jedoch weder in Metaanalysen klinischer Studien noch in Versorgungsdaten festgestellt werden [19; 20]. Auch unter Ertugliflozin gab es diesbezüglich keine Unterschiede zu Placebo [17].

### **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. Diese sind für die überwiegende Anzahl an Krankenhausaufnahmen und Todesfällen bei diesen Patienten verantwortlich [21]. Neue Antidiabetika sollen seit dem Jahr 2008 den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen [22]. 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 SGLT-2-Inhibitoren haben zusätzlich zu der kardiovaskulären Sicherheit der untersuchten Substanzen auch wichtige günstige Effekte dieser Substanzklasse belegt. In diesem Kontext soll vor allem die Risikoreduktion für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bei Patienten mit T2DM hervorgehoben werden. Die Herzinsuffizienz eine häufige Komplikation von Diabetes. Ereignisrate von 100 / 1000 Patientenjahre wurden bereits vor einem Jahrzehnt dokumentiert, eine zwei bis vierfache Risikoerhöhung im Vergleich zu nicht-Diabetikern wurde in zahlreichen Studien belegt. Eine HbA1c Erhöhung von 1 % geht mit einem um 8 % bis 36 % erhöhten Risiko des Auftretens dieser Erkrankung einher [8; 13]. Epidemiologische Daten haben gezeigt: eine gute Einstellung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren vermag das bei Diabetikern erhöhte Herzinfarkt- oder Schlaganfallrisiko erheblich zu reduzieren. Ereignisraten und Sterblichkeit sind in Vergleich zu nicht-Diabetikern kaum oder nicht erhöht. Das erhöhte Risiko einer Herzinsuffizienz bei Diabetes zu reduzieren vermag aber auch die beste vaskuläre Prävention nicht: Selbst bei eingestellten Blutzucker-, Blutdruck- und Cholesterinwerten, Albuminuriekontrolle und Rauchenverzicht bleibt über alle Altersgruppe ein durchwegs erhöhtes Risiko: HR 1,45 (95 % KI 1,34 – 1,57) [23]. Werden die steigenden Prävalenz der Herzinsuffizienz mit damit einhergehenden Kosten einerseits und den noch bestehenden Therapiebedarf bei einer Krankheit die – allen Fortschritte in der Behandlung und Prävention zum Trotz – bekannterweise mit hoher Mortalität und Morbidität sowie großen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht, so wird es deutlich welchen überaus hohen Stellenwert Präparate haben, die vermögen das Hospitalisierungsrisiko zu reduzieren [24; 25].

#### *Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin*

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Ertugliflozin wurde in der Endpunktstudie VERTIS CV belegt [17]. 8.246 Patienten, mindestens 40 Jahre alt mit einem unzureichend eingestellten T2DM und manifester arteriosklerotischer Erkrankung erhielten randomisiert einmal täglich Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo. 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 CV Studien mit SGLT-2-Hemmern vergleichbar [8; 17].

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 [26]. 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 kardiovaskuläre Ereignissen, terminalen Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Todesfällen empfohlen [27].

#### *FAZIT:*

Bei Patienten mit T2DM und arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung wurde in der Endpunktstudie VERTIS CV die Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich des primären Endpunktes – zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall – einer Placebo-Gabe gegenüber (jeweils zusätzlich zu einer „standard of care“ Therapie) erreicht. Damit hat sich Ertugliflozin als kardiovaskulär sicher gezeigt. Darüber hinaus reduzierte die Behandlung mit Ertugliflozin die Rate von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz in einem vergleichbaren Umfang wie die anderen

SGLT-2-Hemmer. Dieser Effekt war gleich ausgeprägt mit beiden Ertugliflozin-Dosierungen: 5 bzw. 15 mg täglich.

### **Renale Morbidität, 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 [28]. 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 [29]. 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 [30].

#### *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 wurde seltener unter Ertugliflozin dokumentiert im Vergleich zu Plazebo-Arm: Ereignisrate von 9,3/1000 Personenjahre vs. 11,5/1000 Personenjahre, HR (95 % KI) 0,81 (0,63; 1,04). Dieser Trend stimmt mit den Ergebnissen anderen Studien mit SGLT-2-Inhibitoren überein [31]. 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). In beiden Analysen war die Anzahl der Dialyse/Transplantationen bzw. der Todesfälle vergleichbar und insgesamt sehr niedrig über alle Studienarme hinweg, hauptsächlich trugen die Verdoppelung des Serumkreatinins bzw. die anhaltende 40 %-ige Reduktion der e-GFR vs. Ausgangswert zu diesen Ergebnissen bei.

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 [32]. 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 [33]. 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: Ereignisrate lag bei 87,7/1000 Personenjahre ggü. 72,3 im Placebo-Arm: HR (95 % KI) 1,23 (1,10; 1,36). Eine über die Dauer der Studie aufrechterhaltene Reduktion der urinären Albumin/ Kreatinin Ratio (UACR) war ausgeprägter bei Patienten mit Albuminurie. 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 m<sup>2</sup>, [95 % KI]) zu Monat 60 vs. Ausgang lag bei 2,06 [0,81; 3,31], 2,59 [0,79; 4,38] bzw. 5,80 [2,11; 9,48] bei Teilnehmern mit Normo-, Mikro- bzw. Makroalbuminurie. Durch die Risikoreduktion für einen anhaltende 40 %igen Abfall der eGFR, samt Reduktion der Albuminurie und Erhalt der Filtrationsrate über die Zeit bestätigt Ertugliflozin die in früheren Studien festgestellten nephroprotektiven Effekte der SGLT-2-Hemmer [31].

#### *FAZIT:*

In der kardiovaskulären Endpunktstudie VERTIS CV zeigten die teilnehmenden Patienten ein breites Spektrum von Nierenfunktionseinschränkungen, von noch erhaltener Nierenfunktion und mehrheitlich normaler Albuminurie bis zu einer etablierten diabetischen Nephropathie (e-GFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Makroalbuminurie). Ertugliflozin konnte der mit T2DM einhergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion entgegenwirken. Eine 19 %-ige Risikoreduktion des sekundären renalen Endpunktes zusammengesetzt aus Verdoppelung des Serumkreatinins, Dialyse/Transplantation oder Tod aufgrund renaler Ursachen erreichte zwar keine statistische Signifikanz: HR (95 % KI) 0,81 (0,63; 1,04). Ein präspezifizierter

Nierenendpunkt jedoch, der einen klinisch häufiger vorkommend, da weniger ausgeprägten Abfall der Nierenfunktion untersuchte und zwar eine anhaltende 40 %-igen Reduktion der e-GFR vs. Ausgangswert, chronische Dialyse/ Nierentransplantation oder renalen Tod konnte mit Ertugliflozin in einem größeren Umfang gesenkt werden: 34 %ige Risikoreduktion ggü. Placebo, HR (95 % KI) 0,66; (0,50; 0,88). Darüber hinaus zeigte sich mit Ertugliflozin eine Reduktion der urinären Albumin/Kreatinin Ratio und eine anhaltende Hemmung des e-GFR Abfalls [31]. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den Ergebnissen anderer Endpunkstudien mit SGLT-2-Inhibitoren und untermauern die aktuellen Therapieempfehlungen, die einer Behandlung mit diesen Substanzen bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz einen besonderen Stellenwert einräumen [13; 34].

### **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 [35]. Hypoglykämien beeinträchtigen nicht nur erheblich die Lebensqualität der Patienten, sondern führen auch zu weiteren Schädigungen des bereits pathologisch veränderten Gefäßsystems [36]. Die Angst der Patienten vor Unterzuckerungen hat zudem weitreichende Folgen, was die Qualität der tatsächlich erreichten Glukoseeinstellung im Praxisalltag betrifft [37].

In Deutschland wurde die Inzidenz schwerer hypoglykämischer Ereignisse vornehmlich mit dem Einsatz von Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen oder Insulin in Verbindung gebracht [38].

#### *Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin*

Ertugliflozin weist kein intrinsisches Hypoglykämierisiko auf. Ertugliflozin kann allerdings das Risiko für eine Hypoglykämie erhöhen, sofern es gemeinsam mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit Ertugliflozin notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu reduzieren [1]. 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 [39]. 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 [40]. 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 [13]. Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder mit Insulin führt häufig zu einer unerwünschten Gewichtszunahme. Hinsichtlich des Blutdrucks zeigen Insuline, Sulfonylharnstoffe, Metformin oder DPP-4-Hemmer keine Auswirkung.

#### *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. Die Behandlung mit Ertugliflozin ging in Studien mit einer Reduktion des systolischen Blutdrucks von ca. 2,5 bis 4 mmHg einher [1]. Die klinische Relevanz dieser Blutdrucksenkung ist in der hohen Anzahl an Patienten mit einer Hypertonie zu sehen, dessen wirksame Korrektur eine hohe Relevanz für die Reduktion makrovaskulärer Komplikationen hat.

#### *FAZIT:*

Eine Diabetestherapie mit günstigen Zusatzeffekten auf Gewicht und Blutdruck bewirkt, dass mehrere metabolische Risikofaktoren positiv beeinflusst werden. Unter Ertugliflozin können klinisch relevante Effekte sowohl bezüglich auf Körpergewicht als auch auf Blutdruck erzielt werden.

### **Therapieaufwand**

#### *Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin*

Vor Einleitung einer Therapie mit Ertugliflozin hat eine Aufklärung bzgl. hilfreicher Hygienemaßnahmen, möglicher Nebenwirkungen der SGLT-2-Hemmer sowie Methoden zu deren Vorbeugung („sick day rules“) zu erfolgen. Wird die 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 [1].

#### *FAZIT:*

Die orale Behandlung mit Ertugliflozin ist eine einfache Therapie. Der Therapieaufwand für Arzt und Patient ist erheblich geringer als wie zum Beispiel 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 von Wirkmechanismus [8; 13]. 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.

#### *Stellenwert einer Behandlung mit Ertugliflozin*

Orale Therapien werden gegenüber Injektionsregimen bevorzugt [41]. 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 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 zusätzlich zu Diät und Bewegung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) und hohem kardiovaskulärem Risiko.

SGLT2-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. In der kardiovaskulären Studie VERTIS CV hat sich Ertugliflozin als kardiovaskulär sicher erwiesen und bestätigte die bekannten Klasseneffekte hinsichtlich der Risikoreduktion für die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate mit Reduktion der Albuminurie inklusive. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil stimmte mit der Klasse überein – eine Aufklärung hinsichtlich der Hygienemaßnahme zur Reduktion der Genitalmykosen und der Einhaltung von sogenannten „sickdays rules“ um die (seltenen) Ketoazidosen zu reduzieren ist geboten.

### **Auswirkung auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte**

In der kardiovaskulären Endpunktstudie VERTIS CV hat sich Ertugliflozin als kardiovaskulär sicher gezeigt. Darüber hinaus hat Ertugliflozin hinsichtlich der Reduzierung einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz den bekannten Klasseneffekt der SGLT-2-Inhibitoren bestätigt. Ebenfalls im Einklang mit anderen Klassenvertretern hat Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und noch erhaltener Nierenfunktion und überwiegend normaler Albuminurie wie auch bei solchen mit manifester diabetischer Nephropathie (e-GFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Makroalbuminurie) wichtige Effekte zeigen können: Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate, reduzierte Verschlechterung einer Albuminurie bzw. stärkere Regression einer Albuminurie.

### **Kein intrinsisches Hypoglykämierisiko**

Ertugliflozin hat kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. In klinischen Studien traten unter Ertugliflozin Hypoglykämien (symptomatische und asymptomatische gleichermaßen) selten auf und unterschieden sich nicht nennenswert von Placebo. Ganz anders im Falle einer Therapie mit Glimperid: Sulfonylharnstoffe weisen das höchste Hypoglykämierisiko aller oraler Antidiabetika auf und gehen mitunter mit der Gefahr z. T. schwerer und prolongierter Hypoglykämien einher. Die zwar ausgeprägte (dosisabhängige) blutzuckersenkende Wirksamkeit von Insulin geht mit einem ebenfalls hohen Hypoglykämierisiko einher, besonders zu Therapiebeginn [13]. Es ist vornehmlich der Einsatz von Sulfonylharnstoffen und von Insulinen, die in Deutschland zum Auftreten schwerer hypoglykämischer Ereignisse in Verbindung gebracht wird [38].

### **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 konnte dies verzögert werden, und zwar um 399 Tage bzw. 669 Tage, jeweils mit 5 mg bzw. 15 mg täglich [42]. 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 stellt Ertugliflozin bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko 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 Therapieoption dar.

### **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.

Die Kalkulationsschritte zu der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation lassen sich der beigefügten Excel-Tabelle entnehmen [43].

*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 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

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

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardio-vaskulärem Risiko	Ca. 875.082	Ca. 765.697
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. SoC:Standard of Care.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 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.*

Bei der Bestimmung der Zielpopulation von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko kann weder auf den Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Report zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten noch auf die entsprechenden G-BA Beschlüsse zurückgegriffen werden, da ersterer die Zielpopulation nicht umfasst und letztere die Zielpopulation nicht ausweisen. Darüber hinaus können auch nicht die Zielpopulationen anderer Dossiers mit kardiovaskulären Endpunktstudien verwendet werden, da sich die Zielpopulation jeweils an Vorgaben der Fachinformation sowie den Einschlusskriterien der entsprechenden Studien orientiert, die von Studie zu Studie sehr heterogen sind. MSD bestimmt daher die Zielpopulationsgröße neu.

## Methoden

*Datenquelle: IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Patientendatenbank*

IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer ist eine Datenbank von IQVIA<sup>™</sup>, welche longitudinale Auswertung anonymisierter Patientenprofile ermöglicht. Dadurch lassen sich Krankheits- und Therapieverläufe über viele Jahre untersuchen. IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer beruht auf einer repräsentativen Stichprobe von mehr als 2.700 niedergelassenen mit Arztinformationssystemen ausgestatteten Praxen (Allgemeinmediziner/Praktiker/Hausärztlich tätige Internisten (API), Schwerpunkt Diabetologie und verschiedene Facharztgruppen) in der Bundesrepublik Deutschland.

Es liegen hierbei Informationen von mehr als 38 Millionen elektronischen Patientenakten vor mit Details zu:

- Praxencharakteristika
- Patientendemographie
- Diagnosen
- Verordneten Therapien
- Laborwerten
- Überweisungen, Krankenhaus-Einweisungen
- Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen

Die Datenbank enthält keine personenbezogenen, sondern ausschließlich anonymisierte Informationen (nach § 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz). Die Daten werden überstandardisierte Schnittstellen nach Monatsende durch die Praxis an IQVIA<sup>™</sup> übertragen. Vor der Übertragung werden die Daten verschlüsselt und entsprechen in Umfang und Detaillierungsgrad der in der Praxis dokumentierten Patientenakte. Die dokumentierten Krankheits- und Therapieverläufe reichen teilweise bis 1992 zurück. Hierbei können Krankheits- und Therapieverläufe nicht praxisübergreifend verfolgt werden.

*Einschlusskriterien der Praxen*

Das Panel von 450 Praxen niedergelassener API, einschließlich Diabetologen, bildet die Ausgangsbasis der Analysen. Eingeschlossen werden Praxen mit kontinuierlicher (monatlicher) Datenlieferung im Zeitraum März 2018 bis Februar 2021. Dieses Kriterium wird von 403 Praxen mit 505 Ärzten erfüllt (IMS® Disease Analyzer 02/2021).

#### *Einschlusskriterien der Patienten*

Die Population der medikamentös therapierten T2DM Patienten basiert auf GKV Patienten mit der Indikation T2DM.

Patienten mit T2DM werden über die gesicherte Diagnose "E11 Diabetes mellitus Typ 2" und/oder einer Verordnung eines oralen Antidiabetikums (OAD) / Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 RA) (Tabelle 3-3) im Zeitraum März 2020 bis Februar 2021 definiert.

Tabelle 3-3: World Health Organization (WHO) GM ATC Level 4: Marktübersicht OADs / GLP-1 RA

<b>WHO GM ATC4-Code</b>	<b>WHO GM ATC4-Text</b>
A10BA	BIGUANIDE
A10BB	SULFONYLHARNSTOFFE
A10BD	KOMBIN.M.ORALEN ANTIDIABETIKA
A10BF	ALPHA-GLUKOSIDASEHEMMER
A10BG	THIAZOLIDINDIONE
A10BH	DIPEPTID.PEPTIDA.4-INHIBITOREN
A10BJ	GLP-1-REZEPTORAGONISTEN
A10BK	SGLT2-INHIBITOREN
A10BX	ANDERE ANTIDIAB.EX.INSULIN
WHO: World Health Organization. GM: German Modifikation. ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch. OAD: Orales Antidiabetikum. GLP-1 RA: Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist.	

Zur Selektion medikamentös therapierter T2DM Patienten werden alle Verordnungen von Antidiabetika (definiert über OADs / GLP-1-RA (Tabelle 3-3) und Insulin (Tabelle 3-4) der GKV-Patienten mit T2DM im Zeitraum September 2019 bis Februar 2021 ausgewertet. Der Vorzeitraum von September 2019 bis Februar 2020 wird zur Berechnung der Therapieepisoden eingeschlossen, da die Verschreibungsdauern in den Auswertungszeitraum von März 2020 bis Februar 2021 hineinreichen können (erhält ein Patient beispielsweise eine Verordnung von Sitagliptin N3 am 30.11.2019, bei einer Dosierung von einer Tablette täglich, verbleibt der Patient bis einschließlich 07.03.2020 auf Therapie).

Tabelle 3-4: WHO GM-ATC Level 4: Marktübersicht Insulin

WHO GM ATC4-Code	WHO GM ATC4-Text
A10AB	INSU+ANALOGA INJ SCHNELL WIRKEND
A10AC	INSU+ANALOGA INJ INTERMEDIÄR WIRKEND
A10AD	INSU+ANALOGA INJ INTMEDIÄR/LANG+SCHNELL WIRKEND
A10AE	INSU+ANALOGA INJ LANG WIRKEND
WHO: World Health Organization. GM: German Modifikation. ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch.	

Die Zielpopulation wird basierend auf den Einschlusskriterien der Studie VERTIS CV und Vorgaben der Fachinformation eingegrenzt. So wird die Analyse auf Patienten mit einem Alter über 40 Jahren mit normaler Nierenfunktion bzw. milder oder milder bis moderater Nierenfunktionseinschränkung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (e-GFR) > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zum Zeitpunkt der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 bzw. der Verordnung von OADs / GLP-1-RA eingeschränkt.

Für diese Population wird ausgewertet, ob kardiovaskuläre Vorerkrankungen im Zeitraum März 2018 bis Februar 2021 vorliegen.

#### *Hochrechnung der Paneldaten auf die Grundgesamtheit*

Basierend auf dem Panel werden die Daten auf die Gesamtpopulation hochgerechnet. In Deutschland wird hierzu von insgesamt 52.070 API ausgegangen. In die vorliegende Analyse sind 505 API eingeflossen. Für diese Fachgruppe wird daher derzeit eine Abdeckung von 1,0 % erreicht.

Zusätzlich wird angenommen, dass ein Teil der Patienten unterjährig die Praxis innerhalb der Fachgruppe wechselt (Doktor-Hopping). Ein konkreter Hoppingfaktor wurde auf Grundlage von Rezeptdaten aus Apothekenrechenzentren berechnet. Diese anonymisierten Rezeptdaten enthalten longitudinale Werte, womit sich der Anteil von Patienten mit Verordnungen von verschiedenen Ärzten der gleichen Fachgruppe ermitteln lässt. Auf Grundlage dieser Auswertung wurde für die Fachgruppe der API ein Hoppingfaktor von 18,6 % angenommen. Für die Berechnung des Hoppingfaktors wurden Patientenpopulationen aus vier großen Therapiegebieten herangezogen.

Basierend auf einer Grundgesamtheit von 52.070 Ärzten in Deutschland und 505 Panel-Ärzten ergibt sich unter Berücksichtigung des Doktor-Hoppings innerhalb der Fachgruppe für die vorliegende Analyse ein Hochrechnungsfaktor von 83,9 [= (52.070/505)\*((100-18,6)/100)].

#### *Repräsentativität der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Daten*

Unter Leitung von Herrn Prof. Heiko Becher (Universität Heidelberg) wurden Repräsentativität und Validität des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzers untersucht. Die Ergebnisse wurden im International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics publiziert [44]. Die Altersverteilung von

niedergelassenen API der Grundgesamtheit (Ärztestatistik) ist mit der Altersverteilung der Ärzte des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Panels vergleichbar. Die Altersverteilung der Diabetes Patienten auf Basis von Krankenkassendaten ist mit der Altersverteilung auf Basis von IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer vergleichbar, der Anteil über 80-jähriger Patienten ist in Disease Analyzer etwas geringer. In der Gesamtschau sind die IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Daten vergleichbar mit den entsprechenden Referenzstatistiken.

Eine Publikation aus dem Jahr 2018 zu demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika und der Repräsentativität von IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer ist ebenfalls beim International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics mit dem Titel „Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database“ veröffentlicht [45]. Im Kapitel „Sampling of physician practices“ sind die Kriterien genannt, die Panelpraxen erfüllen müssen. Die Demographie der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Patienten ist mit denen der Bevölkerung Deutschlands, hinsichtlich des durchschnittlichen Alters, des Geschlechts und der Region (West, Ost), vergleichbar. Die Prävalenz von T2DM ist im Disease Analyzer höher im Vergleich zu GKV-Versichertendaten, aufgrund einer höheren Konsultationsrate von niedergelassenen Ärzten. Zusammenfassend bestätigt somit auch dieser Vergleich die Repräsentativität der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Daten für die Bevölkerung Deutschlands.

Der Deutsche Gesundheitsbericht Diabetes 2020 beinhaltet im Kapitel „Epidemiologie des Diabetes in Deutschland“ Prävalenzschätzungen für T2DM in Deutschland, derzeit wird der Anteil der erwachsenen Bevölkerung mit T2DM auf 7-8 % geschätzt [46]. Auf Basis der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Auswertungen wird ein Anteil von 8,4 % ( $= 77.577 / 920.315$ ) T2DM Patienten bezogen auf alle GKV Patienten mit Konsultation im Zeitraum März 2020 bis Februar 2021 berechnet.

#### *Berechnung der Verschreibungsdauern*

Zur Berechnung von Therapieepisoden ist für jede Antidiabetika-Verordnung eine Verschreibungsdauer erforderlich. Die Berechnung der Verschreibungsdauern erfolgt differenziert nach Therapieregimen.

Für Verordnungen von OAD mit dokumentierter Dosierungsinformation wird die Verschreibungsdauer über die verordnete Menge (Packungsgröße in Tabletten x Anzahl Packungen) dividiert durch die Tagesdosis in Tabletten berechnet. Erhält ein Patient beispielsweise eine Verordnung einer Packung mit 120 Tabletten mit einer dokumentierten Tagesdosis von einer Tablette täglich, errechnet sich eine Verschreibungsdauer von 120 Tagen. Die berechneten Verschreibungsdauern bilden die Ausgangsbasis zum Auffüllen von Verschreibungsdauern für OAD Verordnungen ohne Dosierungsinformation. Basierend auf den dokumentierten Dosierungsinformationen und daraus berechneten Verschreibungsdauern wird der Modus auf Produkt-Form-Ebene berechnet. Für Verordnungen ohne Dosierungsinformation wird die Verschreibungsdauer über den Modus auf Produkt-Form-Ebene aufgefüllt.

Für DPP-4-Inhibitoren / GLP-1-Rezeptoragonisten / Insuline (unterteilt in Basalinsulin/Premix Insulin und Bolus Insulin) wird der Abstand zur nächsten Folgeverordnung für jeden Patienten individuell berechnet. Erhält ein Patient beispielsweise am 01.08.2020 eine Verordnung eines Basalinsulins und die Folgeverordnung am 01.09.2020, beträgt für die Verordnung am 01.08.2020 die Verschreibungsdauer 31 Tage. Die Verschreibungsdauer der letzten Verordnung eines Patienten wird über die maximale patientenindividuelle Verschreibungsdauer des Therapieregimes ergänzt. Erhält ein Patient eine Verordnung eines Basalinsulins am 01.08.2020 für 31 Tage und am 01.09.2020 für 60 Tage wird der letzten Verordnung am 30.11.2020 die maximale Verschreibungsdauer für Basalinsulin von 60 Tagen zugeordnet. Für Patienten mit nur einer Verordnung wird über den Median der Verschreibungsdauer (alle Verordnungen patientenübergreifend) auf Produkt-Ebene ersetzt. Zusätzlich werden für GLP-1-Rezeptoragonisten zur Berechnung der Verschreibungsdauern für Liraglutid eine definierte Tagesdosis von 1,2 mg täglich berücksichtigt und für Exenatid, Dulaglutid und Semaglutid eine Applikationsfrequenz von einmal wöchentlich.

#### *Selektion von medikamentös therapierten T2DM Patienten*

Basierend auf dem Tag der Verordnung und der Verschreibungsdauer werden für jeden Patienten Therapieepisoden im Zeitraum September 2019 bis Februar 2021 berechnet.

Zur Selektion der medikamentös therapierten T2DM Patienten, werden Patienten mit einer Therapieepisode im Zeitraum März 2020 bis Februar 2021 selektiert. Die Population medikamentös therapierter T2DM Patienten beinhaltet Patienten auf einer Therapie mit Antidiabetika im Zeitraum März 2020 bis Februar 2021.

#### *Selektion von Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. milder oder milder bis moderater Funktionseinschränkung (e-GFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Entsprechend den Vorgaben der Fachinformation zu Ertugliflozin wurden Patienten mit einer mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörung (e-GFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ausgeschlossen [1].

Um den Anteil von T2DM Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. milder oder milder bis moderater Funktionseinschränkung zu ermitteln, wird aufgrund mangelnder Verfügbarkeit von Labordaten nicht auf eine Analyse des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer zurückgegriffen, sondern eine US amerikanische Kohortenstudie herangezogen, die Prävalenzen für die unterschiedlichen e-GFR Stadien für T2DM Patienten berichtet. Dementsprechend beträgt der Anteil der T2DM Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. milder oder milder bis moderater Funktionseinschränkung (e-GFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 87,9 % [47].

#### *Selektion von Patienten über 40 Jahre*

Zur Beschreibung der Zielpopulation von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wurden die Einschlusskriterien von VERTIS CV angewendet. Das Alter der Patienten lag in dieser Studie über 40 Jahren. IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer beinhaltet das Geburtsjahr der Patienten. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose T2DM bzw. der Verordnung von OADs /

GLP-1-RA, wird über den Zeitpunkt des Ereignisses (Diagnose bzw. Verordnung) und dem Geburtsjahr berechnet. Die Population der medikamentös therapierten T2DM Patienten wird somit auf Patienten mit einem Alter über 40 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose T2DM bzw. der Verordnung von OADs / GLP-1-RA eingeschränkt.

#### *Selektion von kardiovaskulär vorerkrankten Patienten*

In IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer werden die dokumentierten Diagnosen nach WHO-ICD (International Classification of Diseases) 10 Version 2016 Level 4 verschlüsselt. Die Analyse der kardiovaskulären Vorerkrankungen basiert auf den Einschlusskriterien von VERTIS CV wie in Tabelle 3-5 dargestellt und ist entsprechend operationalisiert. Aufgrund der detaillierten Definition der kardiovaskulären Vorerkrankungen sind nicht alle Vorerkrankungen über einen WHO-ICD10 Level 4 Code abbildbar, daher wird für einzelne Vorerkrankungen im dokumentierten Diagnosentext nach definierten Begriffen gesucht. Selektiert werden Diagnosen mit dokumentierter Diagnosesicherheit anhand des Kriteriums „gesichert“ und „Zustand nach“. Die Population der kardiovaskulär vorerkrankten T2DM Patienten ist über die Dokumentation der Vorerkrankungen im Zeitraum März 2018 bis Februar 2021 definiert.

Als mögliche Limitation der Definition über den Diagnosentext ist zu berücksichtigen, dass sich der Detailgrad der Diagnosendokumentation zwischen den Ärzten unterscheidet. Manche Ärzte dokumentieren im Diagnosentext WHO-ICD10 Level 5 Codes bzw. detaillierte Diagnosentexte. Voranalysen haben gezeigt, dass 93 % der API Praxen zu mindestens 80 % Diagnosentexte dokumentieren, die nicht dem WHO-ICD10 Level 4 Text entsprechen.

Die Auswertung der kardiovaskulären Vorerkrankungen basiert auf dokumentierten Diagnosen in API Praxen. Die Diagnostik und initiale Behandlung des kardiovaskulären Ereignisses erfolgt im Krankenhaus und durch Fachärzte. Da kardiovaskuläre Vorerkrankungen relevant sind für die Therapie verordnet durch den API, sollten kardiovaskuläre Vorerkrankungen in der Patientenakte des API dokumentiert werden.

Tabelle 3-5: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

<b>Kardiovaskuläre Vorerkrankungen</b>	<b>Definition in IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer</b>
<b>1. Koronare Herzkrankheit</b> diagnostiziert anhand eines spontanen Myokardinfarktes in der Vorgeschichte	WHO-ICD10: I21 Akuter Myokardinfarkt, I22 Rezidivierender Myokardinfarkt, I24.1 Postmyokardinfarkt-Syndrom (Diagnosesicherheit: gesichert), I25.2 Chronische ischämische Herzkrankheit - Alter Myokardinfarkt
<b>2. Koronare Herzkrankheit</b> diagnostiziert anhand einer koronaren Revaskularisation in der Anamnese, entweder durch eine PCI oder eine CABG	
2.a PCI	WHO-ICD10: Z95.5 Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach

<b>Kardiovaskuläre Vorerkrankungen</b>	<b>Definition in IMS® Disease Analyzer</b>
	Koronarplastik oder Diagnosentext: "PCI", "PCTA"
2.b CABG	WHO-ICD10: Z95.1 Bypass Aortokononar vorhanden; WHO-ICD10: I25, Z95.8, Z95.9 in Kombination mit "Bypass" und "OP"
2.c Ein-, Zwei-, Drei-Gefäß-Erkrankung	WHO-ICD10: I25.1 in Kombination mit dem Diagnosentext "I25.11", "I25.12", "I25.13"; "Ein", "1", "Zwei", "2", "Drei", "3" mit "Gefäss" bzw. "KHK"
2.d Chronisch ischämische Herz-krankheit mit stenosierten Bypass-Gefäßen	WHO-ICD10: I25.1 in Kombination mit dem Diagnosentext "I25.15"; "steno" und "Bypass"
2.e Chronisch ischämische Herzkrankheit mit stenotisierten Stents	WHO-ICD10: I25.1 in Kombination mit dem Diagnosentext "I25.16"; "steno" und "Stent"
<b>3. Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung</b> , diagnostiziert anhand eines ischämischen Schlaganfalls oder anhand einer Karotis-Revaskularisation in der Anamnese	
3.a Ischämischer Schlaganfall	WHO-ICD10: I63.0-I63.6 Hirninfarkt durch Thrombolie, Embolie, Stenose
3.b Karotis-Revaskularisation	Diagnosen-Originaltext: "Carotis", "Karotis" in Kombination mit "TEA", "OP", "Arteriekтомie", "Interponat" oder "Stent"
3.c Sonstiger Hirninfarkt	WHO-ICD10: I63.8 Sonstiger Hirninfarkt
3.d Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	WHO-ICD10: I63.9 Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet
3.e Schlaganfall nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	WHO-ICD10: I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
<b>4. Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b> , diagnostiziert durch angiographische Dokumentation samt Symptomen eines Hinkens oder Zustand nach Amputation, peripherem Bypass oder peripherer Angioplastie der Extremitäten	
4.a Amputation	WHO-ICD10: Z89.4-Z89.9 Extremitätenverlust
4.b Peripherer Bypass	Diagnosentext: "Peripher", "Bypass"; WHO-ICD10: I73.9 in Kombination mit Diagnosentext "Bypass"
4.c Periphere Angioplastie	Diagnosentext: "Peripher" und "Angioplastie"; "Z95.82" Angioplastie peripher; Z95.8, Z95.9 in Kombination mit dem Diagnosentext "periph"
4.d Atherosklerose der Extremitätenarterien	WHO-ICD10: I70.2 Atherosklerose der Extremitätenarterien ausgeschlossen

<b>Kardiovaskuläre Vorerkrankungen</b>	<b>Definition in IMS® Disease Analyzer</b>
	Diagnosentexte "I70.20", "Becken-Bein", "Fontaine Stadium I"
WHO: World Health Organization. ICD: International Classification of Diseases. PCI: Percutaneous Coronary Intervention (Perkutane Koronarintervention). CABG: Coronary Artery Bypass Graft (Koronare Bypass Operation).	

## Ergebnisse

Im Zeitraum März 2020 bis Februar 2021 wird die Population der GKV Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf 6.511.088 Patienten quantifiziert (siehe Tabelle 3-6). Davon erhalten 5.235.510 Patienten eine medikamentöse Therapie, dies entspricht 80,4 % der GKV-Patienten mit T2DM. Davon haben 4.602.201 Patienten bzw. 87,9 % eine normale Nierenfunktion bzw. eine milde oder milde bis moderate Nierenfunktionseinschränkung (e-GFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Werden Patienten mit einem Alter von über 40 Jahren selektiert, reduziert sich die Patientenzahl auf 4.477.776 Patienten. Von den über 40-jährigen GKV-Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer normalen Nierenfunktion bzw. milder Funktionseinschränkung sind 765.697 Patienten kardiovaskulär vorerkrankt, dies entspricht 17,1 %. Die einzelnen Berechnungsschritte zur Bestimmung der Zielpopulation können auch der Berechnungsgrundlage in Modul 5 entnommen werden [43].

Tabelle 3-6: Ermittlung der Zielpopulation

<b>Population</b>	<b>Patienten* Panel</b>	<b>Hochgerechnete Patienten*</b>	<b>%Patienten</b>
1. Diabetes mellitus Typ 2 im Zeitraum 03/2020 bis 02/2021	83.797	7.033.137	
2. GKV Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	77.577	6.511.088	92,6 %
3. Medikamentös therapierte Typ 2 Diabetiker (GKV) im Zeitraum 03/2020 bis 02/2021	62.379	5.235.510	80,4 %
4. Typ 2 Diabetiker mit normaler Nierenfunktion bzw. milder Funktionseinschränkung (e-GFR > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	53.591	4.602.201	87,9 %
5. Davon Patienten über 40 Jahre alt	52.144	4.477.776	97,3 %
6. Davon kardiovaskulär vorerkrankt im Zeitraum 03/2018-02/2021	8.917	765.697	17,1 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. e-GFR: estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate).			

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 [48]. Die Anzahl der GKV Versicherten in Deutschland lag im Jahr 2019 bei 72.781.000 [49]. 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. 875.082 Patienten (hierbei wird nicht auf die Bestimmung der gesamten Zielpopulation durch den IMS® Disease Analyzer zurückgegriffen, da dieser nur eine Stichprobe umfasst, wohingegen die dargestellten Zahlen der Grundgesamtheit entsprechen).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Beträchtlich	Ca. 765.697
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. SoC: Standard of Care.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 [50]. Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.2.2 aus Modul 4E. Die Anzahl der Patienten in der GKV ergibt sich aus Tabelle 3-7.

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

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Sämtliche herangezogenen Quellen wurden einer internen Informationssammlung entnommen. Aussagen zur Patientenzahl im IQVIA Disease Analyzer berücksichtigten die Diagnose- und Verschreibungsdaten eines repräsentativen Panels von 403 Arztpraxen mit 505 Ärzten und kontinuierlicher Datenlieferung im Analysezeitraum. Im Panel vertretene Arztgruppen waren Allgemeinmediziner, Praktiker, hausärztlich-tätige Internisten sowie Diabetologen. Die Datenerhebung erfolgte für den Zeitraum März 2020 bis Februar 2021. T2DM-Patienten wurden über eine gesicherte Diagnose "E11 Diabetes mellitus Typ 2" und/oder eine Verordnung eines OAD/ GLP-1-Rezeptoragonisten identifiziert. Um eine Schätzung für ganz Deutschland zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Stichprobe hochgerechnet.

Die Kalkulationsschritte zu der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation lassen sich der beigefügten Excel-Tabelle entnehmen [43].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

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

1. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021.
2. 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.
3. Wright, E. M., Loo, D. D. & Hirayama, B. A. 2011. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews*, 91, 733-94.
4. 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.
5. Zelniker, T. A. & Braunwald, E. 2018. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 72, 1845-55.
6. Cowie, M. R. & Fisher, M. 2020. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*, 17, 761-72.
7. 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.
8. 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.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2018. Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine).
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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].
14. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2019. Rote-Hand-Brief zu SGLT-2-Inhibitoren. Risiko einer Fournier-Gangrän (nekrotisierende Faszitis des Perineums).
  15. 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.
  16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2017. Information des BfArM zu SGLT-2-Inhibitoren: möglicherweise erhöhtes Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Mooradian, A. D. 2003. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Archives of internal medicine*, 163, 33-40.
  22. 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].
  23. Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Eliasson, B., Svensson, A. M., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Sattar, N., Rosengren, A. & Gudbjörnsdottir, S. 2017. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 376, 1407-18.

24. Savarese, G. & Lund, L. H. 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac failure review*, 3, 7-11.
25. Dunlay, S. M., Givertz, M. M., Aguilar, D., Allen, L. A., Chan, M., Desai, A. S., Deswal, A., Dickson, V. V., Kosiborod, M. N., Lekavich, C. L., McCoy, R. G., Mentz, R. J. & Piña, I. L. 2019. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *Journal of cardiac failure*, 25, 584-619.
26. 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.
27. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lyon, A. R., McMurray, J. J. V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F. & Kathrine Skibelund, A. 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42, 3599-726.
28. 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.
29. Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., Bilous, R. W., Cull, C. A. & Holman, R. R. 2003. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*, 63, 225-32.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. KDIGO 2020. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 98, S1-s115.
35. Morales, J. & Schneider, D. 2014. Hypoglycemia. *The American journal of medicine*, 127, S17-24.
36. 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.
37. 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.
38. Holstein, A. 2012. Hypoglykämie. Wie kann dieser Notfall verhindert werden?
39. Dagogo-Jack, S., Liu, J., Eldor, R., Amarin, 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.
40. 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>.
41. 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.
42. 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.
43. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Patientenzahlen.
44. Becher, H., Kostev, K. & Schröder-Bernhardi, D. 2009. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 47, 617-26.
45. Rathmann, W., Bongaerts, B., Carius, H. J., Kruppert, S. & Kostev, K. 2018. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database<sup>[P]</sup><sub>[SEP]</sub>. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 56, 459-66.

46. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), D. D. H. d. 2020. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes.
47. Iglay, K., Hannachi, H., Joseph Howie, P., Xu, J., Li, X., Engel, S. S., Moore, L. M. & Rajpathak, S. 2016. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Current medical research and opinion*, 32, 1243-52.
48. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. Bevölkerungsstand. [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
49. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln.
50. 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 3-8 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>				
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p><b>Glibenclamid:</b> Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg Glibenclamid täglich. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich. <b>1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag</b></p>	Kontinuierlich	365
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<p><b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b></p>	Kontinuierlich	365
		<p><b>Glimepirid:</b> Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b></p>	Kontinuierlich	365
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Glibenclamid:</b> Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg Glibenclamid täglich. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich. <b>1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin + Glimperid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>		
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Glimepirid:</b> Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b>	Kontinuierlich	365
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>d</sup></li> </ul>				
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>		
		<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	Kontinuierlich	365
		<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>				
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p><b>Glibenclamid:</b> Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg Glibenclamid täglich. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich. <b>1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag</b></p>	Kontinuierlich	365
Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<p><b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b></p> <p><b>Glimepirid:</b> Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b></p>	Kontinuierlich	365
			Kontinuierlich	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<b>Liraglutid:</b> Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen. <b>1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</b>	Kontinuierlich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>				
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p><b>Empagliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e-GFR <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. <b>1 x täglich; 10 mg-25 mg</b></p>	Kontinuierlich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<p><b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b></p>	Kontinuierlich	365
		<p><b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b></p>	Kontinuierlich	365
		<p><b>Liraglutid:</b> Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen. <b>1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</b></p>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>g</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>d</sup></li> </ul>				
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Mischinsulin) + Metformin		Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>		
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	Kontinuierlich	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-</b>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<b>1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>		
		<b>Empagliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e-GFR $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. <b>1 x täglich; 10 mg-25 mg</b>	Kontinuierlich	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Liraglutid:</b> Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		werden nicht empfohlen. <b>1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</b>		
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Stoffwechselbedarf liegt dabei bei 40 bis 60 % des Tagesbedarfes. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag (aufgeteilt zwischen NPH-Insulin und Bolusinsulin)</b>	Kontinuierlich	365
		<b>Bolusinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>3 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag (aufgeteilt zwischen NPH-Insulin und Bolusinsulin)</b>	Kontinuierlich	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>				
<p>Grundlage für die antidiabetische Basistherapie analog zu den Modulen 3A – 3D ist die finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1].</p> <p>a: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2-9].</p> <p>b: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3B dieses Dossiers.</p> <p>c: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3C dieses Dossiers.</p> <p>d: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3D dieses Dossiers.</p> <p>e: 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>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>f: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].  g: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind [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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-8 dargestellten Behandlungsmodi basieren auf den jeweils gültigen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT [2-10]. Für alle betrachteten Arzneimittel und daraus resultierenden Arzneimittelkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass eine antihyperglykämische Therapie täglich und kontinuierlich zu verabreichen ist. Die daraus resultierende Behandlungsdauer pro Jahr ergibt demnach 365 Tage.

Bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko wird das zu bewertende Arzneimittel Ertugliflozin kombiniert mit patientenindividueller Hintergrundtherapie gemäß relevanter Leitlinien zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, um Symptome und Folgekomplikationen zu lindern bzw. zu vermeiden.

Wie in Abschnitt 3.1 dieses Moduls dargestellt, geht MSD aus Gründen der Verfahrenskonsistenz mit bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA davon aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für T2DM Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten Leitlinien, d. h. „Standard of Care“ (SoC) + Placebo ist, die nach Maßgabe des Arztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien patientenindividuell angepasst werden kann. MSD folgt damit bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko.

Für die Kostendarstellung von Ertugliflozin und Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM werden beispielhaft die Kombinationspartner der Module B-D dieses Dossiers dargestellt, für die Hintergrundtherapie ohne Ertugliflozin die zVT der Module B-D. Es wird davon ausgegangen, dass die sonstige, insbesondere patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß relevanter Leitlinien zur Behandlung anderer kardiovaskulärer Risiken, z. B. Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker sich zwischen den beiden Armen nicht grundlegend unterscheidet. Diese wird daher nicht separat dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>			
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	365
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<p><b>Glibenclamid:</b> Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg Glibenclamid täglich. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich. <b>1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag</b></p>	365
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Glimpepid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<p><b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b></p>	365
		<p><b>Glimpepid:</b> Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimpepid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise auf 2, 3 oder 4 mg Glimpepid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimpepid pro Tag. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b></p>	365
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>			
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<p><b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal</p>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b>	365
		<b>Glibenclamid:</b> Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg Glibenclamid täglich. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich. <b>1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag</b>	365
Ertugliflozin ( <b>STEGLATRO</b> <sup>®</sup> ) + Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg- 3.000 mg / Tag</b>	
		<b>Glimepirid:</b> Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b>	365
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>d</sup></li> </ul>			
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	365
		<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Ertugliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis für Ertugliflozin beträgt 5 mg einmal täglich. Sofern eine	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
(NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin		zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, die 5 mg Ertugliflozin einmal täglich vertragen, auf 15 mg einmal täglich erhöht werden. <b>1 x täglich; 5 mg-15 mg</b>	
		<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg- 3.000 mg / Tag</b>	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>			
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<p>auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b></p> <p><b>Glibenclamid:</b> Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg Glibenclamid täglich. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich. <b>1-2 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg / Tag</b></p>	365
Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<p><b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg / Tag</b></p> <p><b>Glimepirid:</b> Die Anfangsdosis beträgt 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. <b>1 x täglich; 1 mg-6 mg</b></p>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-            3.000 mg / Tag</b>	365
		<b>Empagliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e- GFR $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. <b>1 x täglich; 10 mg-25 mg</b>	365
Metformin + Liraglutid <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg-            3.000 mg / Tag</b>	365
		<b>Liraglutid:</b> Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen. <b>1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</b>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>			
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg- 3.000 mg / Tag</b>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg            Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg            Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Empagliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e- GFR $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. <b>1 x täglich; 10 mg-25 mg</b>	365
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg            Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg            Körpergewicht / Tag</b>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<b>Liraglutid:</b> Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen. <b>1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</b>	365
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>g</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>d</sup></li> </ul>			
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Metformin:</b> Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen. <b>2-3 x täglich; 1.000 mg- 3.000 mg / Tag</b>	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH- Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365
		<b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<p><b>Empagliflozin:</b> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine e-GFR <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. <b>1 x täglich; 10 mg-25 mg</b></p>	365
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<p><b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b></p>	365
		<p><b>Mischinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag</b></p>	365
		<p><b>Liraglutid:</b> Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen. <b>1 x täglich; 1,2 mg-1,8 mg</b></p>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	<b>NPH-Insulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Stoffwechselbedarf liegt dabei bei 40 bis 60 % des Tagesbedarfes. <b>1-2 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag (aufgeteilt zwischen NPH-Insulin und Bolusinsulin)</b>	365
		<b>Bolusinsulin:</b> Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. <b>3 x täglich; 0,5-1 I. E. / kg Körpergewicht / Tag (aufgeteilt zwischen NPH-Insulin und Bolusinsulin)</b>	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>Grundlage für die antidiabetische Basistherapie analog zu den Modulen 3A – 3D ist die finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1].</p> <p>a: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2-10] .</p> <p>b: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3B dieses Dossiers.</p> <p>c: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3C dieses Dossiers.</p> <p>d: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3D dieses Dossiers.</p> <p>e: 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>f: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].</p> <p>g: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind [1].</p> <p>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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>a</sup></li> </ul>				
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		365	<b>Glibenclamid:</b> 1,75 mg-10,5 mg (1 Tablette zu 1,75 mg oder 1/2 Tablette zu 3,5 mg bis 2 + 1 Tabletten zu 3,5 mg)	<b>Glibenclamid:</b> 638,75 mg-3.832,5 mg (365 Tabletten zu 1,75 mg oder 182,5 Tabletten zu 3,5 mg bis 1.095 Tabletten zu 3,5 mg)
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	<b>Glimepirid:</b> 1 mg-6 mg (1 Tablette zu 1 mg bis 1 Tablette zu 6 mg)	<b>Glimepirid:</b> 365 mg-2.190 mg (365 Tabletten zu 1 mg bis 365 Tabletten zu 6 mg)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>				
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
		365	<b>Glibenclamid:</b> 1,75 mg-10,5 mg (1 Tablette zu 1,75 mg oder 1/2 Tablette zu 3,5 mg bis 2 + 1 Tabletten zu 3,5 mg)	<b>Glibenclamid:</b> 638,75 mg-3.832,5 mg (365 Tabletten zu 1,75 mg oder 182,5 Tabletten zu 3,5 mg bis 1.095 Tabletten zu 3,5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin + Glimpirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
		365	<b>Glimpirid:</b> 1 mg-6 mg (1 Tablette zu 1 mg bis 1 Tablette zu 6 mg)	<b>Glimpirid:</b> 365 mg-2.190 mg (365 Tabletten zu 1 mg bis 365 Tabletten zu 6 mg)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>				
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Ertugliflozin:</b> 5 mg-15 mg (1 Tablette zu 5 mg bis 1 Tablette zu 15 mg)	<b>Ertugliflozin:</b> 1.825 mg-5.475 mg (365 Tabletten zu 5 mg bis 365 Tabletten zu 15 mg)
		365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>a</sup></li> </ul>				
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		365	<b>Glibenclamid:</b> 1,75 mg-10,5 mg (1 Tablette zu 1,75 mg oder 1/2 Tablette zu 3,5 mg bis 2 + 1 Tabletten zu 3,5 mg)	<b>Glibenclamid:</b> 638,75 mg-3.832,5 mg (365 Tabletten zu 1,75 mg oder 182,5 Tabletten zu 3,5 mg bis 1.095 Tabletten zu 3,5 mg)
Metformin + Glimperid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
		365	<b>Glimperid:</b> 1 mg-6 mg (1 Tablette zu 1 mg bis 1 Tablette zu 6 mg)	<b>Glimperid:</b> 365 mg-2.190 mg (365 Tabletten zu 1 mg bis 365 Tabletten zu 6 mg)
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
		365	<b>Empagliflozin:</b> 10 mg-25 mg (1 Tablette zu 10 mg bis 1 Tablette zu 25 mg)	<b>Empagliflozin:</b> 3.650 mg-9.125 mg (365 Tabletten zu 10 mg bis 365 Tabletten zu 25 mg)
Metformin + Liraglutid <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		365	<b>Liraglutid:</b> 1,2 mg-1,8 mg (1 Dosis zu 1,2 mg bis 1 Dosis zu 1,8 mg)	<b>Liraglutid:</b> 438 mg-657 mg (365 Dosen zu 1,2 mg bis 365 Dosen zu 1,8 mg)
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>				
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Empagliflozin:</b> 10 mg-25 mg (1 Tablette zu 10 mg bis 1 Tablette zu 25 mg)	<b>Empagliflozin:</b> 3.650 mg-9.125 mg (365 Tabletten zu 10 mg bis 365 Tabletten zu 25 mg)
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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	<b>Liraglutid:</b> 1,2 mg-1,8 mg (1 Dosis zu 1,2 mg bis 1 Dosis zu 1,8 mg)	<b>Liraglutid:</b> 438 mg-657 mg (365 Dosen zu 1,2 mg bis 365 Dosen zu 1,8 mg)
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>				
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Metformin:</b> 1.000 mg-3.000 mg (2 Tabletten zu 500 mg oder 2 halbe Tabletten zu 1.000 mg bis 3 Tabletten zu 1.000 mg)	<b>Metformin:</b> 365.000 mg-1.095.000 mg (730 Tabletten zu 500 mg oder 365 Tabletten zu 1.000 mg bis 1.095 Tabletten zu 1.000 mg)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		365	<b>Empagliflozin:</b> 10 mg-25 mg (1 Tablette zu 10 mg bis 1 Tablette zu 25 mg)	<b>Empagliflozin:</b> 3.650 mg-9.125 mg (365 Tabletten zu 10 mg bis 365 Tabletten zu 25 mg)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>NPH-Insulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Mischinsulin:</b> 38,5 I. E.-77 I. E. (0,5 I. E.-1 I. E. / kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 1-2 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)	<b>Mischinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
		365	<b>Liraglutid:</b> 1,2 mg-1,8 mg (1 Dosis zu 1,2 mg bis 1 Dosis zu 1,8 mg)	<b>Liraglutid:</b> 438 mg-657 mg (365 Dosen zu 1,2 mg bis 365 Dosen zu 1,8 mg)
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	365	<b>NPH-Insulin + Bolusinsulin:</b> 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)	<b>NPH-Insulin + Bolusinsulin:</b> 14.052,5 I. E.-28.105 I. E. (aufgeteilt auf 365-730 Dosen NPH-Insulin und 1095 Dosen Bolusinsulin, durchschnittliches Körpergewicht 77 kg)
Grundlage für die antidiabetische Basistherapie analog zu den Modulen 3A – 3D ist die finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1]. a: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3B dieses Dossiers.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>b: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3C dieses Dokuments.</p> <p>c: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3D dieses Dokuments.</p> <p>d: 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>e: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].</p> <p>f: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind [1].</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I. E.: Internationale Einheit(en); NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 3-10 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für alle zu berücksichtigenden Wirkstoffe (Ertugliflozin, Metformin, Glimperid, Glibenclamid, Humaninsulin, Liraglutid und Empagliflozin). Der Verbrauch pro Gabe errechnet sich nach der in der Fachinformation vorgesehenen Dosierung bzw. dem Dosierungsintervall und den im Markt befindlichen Wirkstärken. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs werden in Analogie zu bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA (z. B. [11], S. 10) in der Indikation T2DM ausschließlich die Erhaltungsdosierungen herangezogen. [2-10].

Aus den Angaben der Fachinformationen zu den Wirkstoffen Ertugliflozin, Metformin, Glimperid, Glibenclamid, Liraglutid, Empagliflozin und Humaninsulin ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen. Für Metformin und Sulfonylharnstoff soll die Dosis bei unzureichender Stoffwechsellage bis zur täglichen Maximaldosis gesteigert werden. Auch bei Ertugliflozin, Liraglutid und Empagliflozin sind in der Fachinformation Dosissteigerungen vorgesehen. Bei Humaninsulin liegt der durchschnittliche Insulinbedarf gemäß Fachinformation häufig bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht, wobei die angestrebten Blutglukosespiegel individuell festzulegen sind. Für die weitere Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin wurden daher die Dosisempfehlungen der Fachinformationen berücksichtigt. Weiterhin wurde bei der

Berechnung der Therapiekosten eine Spanne angegeben, falls die Fachinformation die Möglichkeit einer Aufdosierung erlaubt. Für Liraglutid wurde die Spanne von 1,2 mg bis 1,8 mg angegeben, da die Anfangsdosierung von 0,6 mg gemäß der Fachinformation schon spätestens nach einer Woche erhöht werden soll.

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

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

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

Es wird davon ausgegangen, dass die sonstige, insbesondere patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß relevanter Leitlinien zur Behandlung anderer kardiovaskulärer Risiken, z. B. Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker sich zwischen den beiden Armen nicht grundlegend unterscheidet. Diese wird daher nicht separat dargestellt.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>b</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>b</sup>	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ertugliflozin <sup>c</sup>	Steglatro 5 mg, 98 Tabletten (PZN 16351664)	127,60 EUR	119,38 EUR [1,77*; 6,45**]
	Steglatro 15 mg, 98 Tabletten (PZN 16351693)	127,60 EUR	119,38 EUR [1,77*; 6,45**]
<b>Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels</b>			
Metformin	z. B. METFORMIN-ratiopharm 500 mg Filmtabletten, 180 St (PZN 01139042)	16,24 EUR (Festbetrag)	14,47 EUR [1,77*]
	z. B. METFORMIN 850 mg AAA-Pharma Filmtabletten, 180 St (PZN 09711694)	18,11 EUR (Festbetrag)	16,28 EUR [1,77*; 0,06***]
	z. B. METFORMIN 1.000 mg AAA-Pharma Filmtabletten, 180 St (PZN 09711702)	18,84 EUR (Festbetrag)	17,01 EUR [1,77*; 0,06***]
Glibenclamid	z. B. GLIBENCLAMID AbZ 1,75 mg Tabletten, 180 St (PZN 01725047)	14,55 EUR (Festbetrag)	12,78 EUR [1,77*]
	z. B. GLIBENCLAMID AbZ 3,5 mg Tabletten, 180 St (PZN 01725018)	14,99 EUR (Festbetrag)	13,22 EUR [1,77*]
	z. B. MANINIL 5 Tabletten Blister, 120 St (PZN 04657004)	20,22 EUR	17,94 EUR [1,77*; 0,51**]
Glimepirid	z. B. GLIMEPIRID-CT 1 mg Tabletten, 180 St (PZN 01117968)	16,93 EUR (Festbetrag)	15,16 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID-CT 2 mg Tabletten, 180 St (PZN 01118057)	27,24 EUR (Festbetrag)	25,47 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID-ratiopharm 3 mg Tabletten, 180 St (PZN 01138947)	39,59 EUR (Festbetrag)	37,82 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID Heumann 4 mg Tabletten,	50,41 EUR (Festbetrag)	48,64 EUR [1,77*]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup>)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)<sup>b</sup></b>		<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
	180 St (PZN 01693790)		
	z. B. GLIMEPIRID HEXAL 6 mg Tabletten, 120 St (PZN 01047570)	54,99 EUR (Festbetrag)	53,22 EUR [1,77*]
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*]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
Metformin	z. B. METFORMIN- ratiopharm 500 mg Filmtabletten, 180 St (PZN 1139042)	16,24 EUR (Festbetrag)	14,47 EUR [1,77*]
	z. B. METFORMIN 850 mg AAA-Pharma Filmtabletten, 180 St (PZN 9711694)	18,11 EUR (Festbetrag)	16,28 EUR [1,77*; 0,06***]
	z. B. METFORMIN 1.000 mg AAA-Pharma Filmtabletten, 180 St (PZN 9711702)	18,84 EUR (Festbetrag)	17,01 EUR [1,77*; 0,06***]
Glibenclamid	z. B. GLIBENCLAMID AbZ 1,75 mg Tabletten, 180 St (PZN 01725047)	14,55 EUR (Festbetrag)	12,78 EUR [1,77*]
	z. B. GLIBENCLAMID AbZ 3,5 mg Tabletten, 180 St (PZN 01725018)	14,99 EUR (Festbetrag)	13,22 EUR [1,77*]
	z. B. MANINIL 5 Tabletten Blister, 120 St (PZN 04657004)	20,22 EUR	17,94 EUR [1,77*; 0,51**]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup>)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)<sup>b</sup></b>		<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
Glimepirid	z. B. GLIMEPIRID-CT 1 mg Tabletten, 180 St (PZN 01117968)	16,93 EUR (Festbetrag)	15,16 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID-CT 2 mg Tabletten, 180 St (PZN 01118057)	27,24 EUR (Festbetrag)	25,47 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID- ratiopharm 3 mg Tabletten, 180 St (PZN 01138947)	39,59 EUR (Festbetrag)	37,82 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID Heumann 4 mg Tabletten, 180 St (PZN 01693790)	50,41 EUR (Festbetrag)	48,64 EUR [1,77*]
	z. B. GLIMEPIRID HEXAL 6 mg Tabletten, 120 St (PZN 01047570)	54,99 EUR (Festbetrag)	53,22 EUR [1,77*]
Empagliflozin	z. B. JARDIANCE 10 mg Filmtabletten, 100 St (PZN 10262072)	192,4 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 Injektionslg.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***]
Humaninsulin (Mischinsulin)	z. B. INSUMAN Comb 25 100 I.E./ml Inj.- Susp.i.e.Patrone, 10X3 ml (PZN 08922897)	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*]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup>)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)<sup>b</sup></b>		<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
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 festbetragsgeregelte Arzneimittel)  *** Herstellerabschlag nach §130a Abs. 3b SGB 5 (Generikarabatt)</p> <p>a: Grundlage: Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1].  b: Lauer-Taxe (Stand 15.10.2021) [15].  c: Meldebestätigung der IFA GmbH [16].</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 3-11 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 3-11 als Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels oder als Bestandteile der zVT genannt wurden; ausgeschlossen wurden Importarzneimittel, Arzneimittel mit dem Status „Außer Vertrieb“ und Klinikpackungen [15]. Aus den Suchergebnissen wurden weiterhin ausgeschlossen: Fixe Kombinationen mit sonstigen Wirkstoffen, Dosierungen oder Darreichungsformen, die nicht für Erwachsene zugelassen sind, Produkte mit Preis oberhalb des Festbetrags, Produkte ohne Preis, Insulin für Infusionspumpen.

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

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

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

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. <sup>a, b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>				
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. <sup>a, b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glimpepid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>d</sup></li> </ul>				
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin + Glimpepid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>e</sup></li> </ul>				
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. <sup>a, b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>				
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Metformin + Glimperid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	keine	keine
Metformin + Liraglutid <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Nadeln zur Applikation von Liraglutid	1 pro Tag <sup>i</sup>	365
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>g</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>d</sup></li> </ul>				
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	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)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. <sup>a, b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730
		Nadeln zur Applikation von Liraglutid	1 pro Tag <sup>i</sup>	365
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>h</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>e</sup></li> </ul>				
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. <sup>a, b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Lanzetten	1-3 pro Tag <sup>i</sup>	365-1.095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät <sup>i</sup> (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1-2 pro Tag <sup>i</sup>	365-730
		Nadeln zur Applikation von Liraglutid	1 pro Tag <sup>i</sup>	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 und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen	4-6 pro Tag <sup>i</sup>	1.460-2.190
		Lanzetten	4-6 pro Tag <sup>i</sup>	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)	1460-1825

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. <sup>a, b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Insulin-Pen	1 Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
<p>Grundlage für die antidiabetische Basistherapie analog zu den Modulen 3A – 3D ist die finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1]</p> <p>a: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2-10] .</p> <p>b: G-BA Beschluss zu Semaglutid, Tragende Gründe [17].</p> <p>c: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3B dieses Dossiers.</p> <p>d: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3C dieses Dossiers.</p> <p>e: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3D dieses Dossiers.</p> <p>f: 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>g: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].</p> <p>h: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind [1]</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; I. E.: Internationale Einheit(en); NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 3-12 erfolgte auf Basis der Fachinformationen zu den relevanten Wirkstoffen Ertugliflozin, Empagliflozin, Liraglutid, Metformin, Glimepirid, Glibenclamid sowie Humaninsulin. Für Ertugliflozin, Metformin und Empagliflozin sind laut Fachinformationen, abhängig von der Nierenfunktion des Patienten, regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte durchzuführen. Aufgrund der patientenindividuellen Durchführung der Nierenfunktionstests, werden die Kosten nicht als regelhafte GKV-Zusatzkosten bewertet. Dasselbe Vorgehen ergibt sich auch für andere Laborleistungen, wie z. B. die Messung der Blutfettwerte. Bei den Sulfonylharnstoffen (Glimepirid und Glibenclamid) sowie Humaninsulin sind zusätzliche Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören die verpflichtende Initialmessung sowie die begleitenden Kontrollen des Blut- und Harnzuckers. Der Verbrauch an Blutzuckerteststreifen für eine Therapie mit Humaninsulin richtet sich nach den G-BA-Beschlüssen zu den Therapiekosten vorangegangener Diabetes-Verfahren; dementsprechend wird eine Spanne von ein bis drei täglichen Blutzuckermessungen zu Grunde gelegt.

Für die Blutzuckermessung müssen auch Hilfsmittel wie ein Blutzuckermessgerät, sterile Lanzetten sowie Einmalnadeln in die Kostenberechnung einfließen, da diese für eine

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

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

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 ([17], 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 [6], fallen zusätzlich Kosten für Einmalnadeln an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

a: GLUCO VERITAS Blutzucker-Teststreifen, 50 St., AVP 15,95 EUR, PZN 16198843 [18].  
b: BLUTLANZETTEN Metall einfach, 200 St., AVP 4,10 EUR, PZN 01313735 [19].  
c: RELICHEK Halo Blutzucker-Messsystem, 1 St., AVP 12,00 EUR, PZN 14170272 [20].  
d: GLUCEOFINE Pro Pen-Nadeln 31 G 0,25x5 mm, 100 St., AVP 19,95, PZN 14006153 [21].

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
e: NOVOFINE 6 mm Kanülen 32 G Tip etw, 100 St, AVP 28,75 PZN 10191343 [21].	
f: BERLIPEN 301 f.3 ml Patrone gelb, 1 St., AVP 47,09, PZN 03820689 [22]	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Tabelle 3-13 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 [6]. 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 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>			
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Glimpepid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>			
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Metformin + Glimепirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>d</sup></li> </ul>			
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Insulin-Pen	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO <sup>®</sup> ) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Insulin-Pen	211,51 EUR bis 532,16 EUR
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>			
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Metformin + Glimепirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 EUR
Metformin + Liraglutid <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Nadeln zur Applikation von Liraglutid	104,94 EUR
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation	211,51 EUR bis 532,16 EUR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>			

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung<sup>a</sup></b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Nadeln zur Applikation von Liraglutid	316,45 EUR bis 637,10 EUR
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>g</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation	211,51 EUR bis 532,16 EUR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>d</sup></li> </ul>			
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation	211,51 EUR bis 532,16 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Nadeln zur Insulinapplikation, Nadeln zur Applikation von Liraglutid	316,45 EUR bis 637,10 EUR
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Intensivierte konventionelle	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät,	801,71 EUR bis 1.122,37 EUR

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)		Nadeln zur Insulinapplikation	
<p>Grundlage für die antidiabetische Basistherapie analog zu den Modulen 3A – 3D ist die finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1]</p> <p>a: Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe; Abschnitte 4.1 und 4.2 [2-10].</p> <p>b: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3B dieses Dossiers.</p> <p>c: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3C dieses Dossiers.</p> <p>d: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3D dieses Dossiers.</p> <p>e: 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>f: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].</p> <p>g: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind [1].</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>a</sup></li> </ul>					
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	479,12 EUR bis 548,11 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	479,12 EUR bis 548,11 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	458,03 EUR bis 525,05 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	458,03 EUR bis 525,05 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	475,37 EUR bis 598,01 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	475,37 EUR bis 598,01 EUR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>					
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	492,53 EUR bis 628,53 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	492,53 EUR bis 628,53 EUR
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	509,86 EUR bis 701,49 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	509,86 EUR bis 701,49 EUR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ertugliflozin und antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>					
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
Ertugliflozin (STEGLATRO®) + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>a</sup></li> </ul>					
Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	47,90 EUR bis 183,90 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	47,90 EUR bis 183,90 EUR
Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	65,23 EUR bis 256,86 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	65,23 EUR bis 256,86 EUR
Metformin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	693,65 EUR bis 762,63 EUR	0,00 EUR	0,00 EUR	693,65 EUR bis 762,63 EUR
Metformin + Liraglutid <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	1.343,48 EUR bis 2.066,96 EUR	104,94 EUR	0,00 EUR	1.448,42 EUR bis 2.171,90 EUR
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>e</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>b</sup></li> </ul>					
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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
Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) <sup>f</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert<sup>c</sup></li> </ul>					
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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
Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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 <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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 <sup>d</sup>	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	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
<p>Grundlage für die antidiabetische Basistherapie analog zu den Modulen 3A – 3D ist die finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14.12.2018 [1].</p> <p>a: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3B dieses Dossiers.</p> <p>b: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3C dieses Dossiers.</p> <p>c: Antidiabetische Basistherapie bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, analog zu Modul 3D dieses Dossiers.</p> <p>d: 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>e: wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [1].</p> <p>f: 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 [23]</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NPH-Insulin: Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

*Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Versorgungskontext**

Ertugliflozin (STEGLATRO®) 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 [10].

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko. Die GKV Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 mit 748.685 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 [24; 25]. 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 [24; 25].

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 dose, DDD) (Veränderung gegenüber 2018: + 3,5 %) und die DPP-4 Inhibitoren (405,7 Millionen DDD, Veränderung gegenüber 2018: +3,2 %) ein moderaten Zuwachs verzeichnen, zeigen die Gruppen der SGLT-2 Inhibitoren (178,9 Millionen DDD, Veränderung gegenüber 2018: +29,5 %) und der GLP-1 Analoga (678,7 Millionen DDD, Veränderung gegenüber 2018: +12,5 %) ein deutliches Wachstum. Alle Insuline zusammen werden mit 844,3

Millionen DDD bei einem leicht rückläufigem Trend (Veränderung gegenüber 2018: -2,1 %) nach wie vor am häufigsten verordnet, die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe nimmt u. a. aufgrund ihrer unerwünschten Nebenwirkungen wie Hypoglykämien oder Gewichtszunahme im Vergleich zu anderen Antidiabetika weiter ab (129,7 Millionen DDD, Veränderung gegenüber 2018: -14,1 %) [26].

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 [10]. 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 Studie VERTIS CV wurde die Gabe von 5mg Ertugliflozin bzw. 15mg Ertugliflozin zusätzlich zu SoC versus Placebo zusätzlich zu SoC verglichen. Im Lauf der Studie brachen 207 Patienten (7,5 %) unter Ertugliflozin 5mg, 201 Patienten (7,3 %) unter Ertugliflozin 15mg sowie 188 Patienten (6,8 %) unter Placebo die Therapie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab (s. Modul 4E).

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 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko 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. 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, eine Analyse des IQVIA Disease Analyzers 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 3.3.6 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. 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. Ratiopharm GmbH 2021. Fachinformation Metformin, Stand: April 2021.
5. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Empagliflozin, Stand: Juli 2021.
6. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Liraglutid, Stand: Februar 2021.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020. Fachinformation Insuman® Basal Insuman® Basal SoloStar®, Stand: Juli 2020.

8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020. Fachinformation Insuman® Comb 50, Stand: Juli 2020.
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020. Fachinformation Insuman® Rapid Patrone Insuman® Rapid SoloStar®, Stand: Juli 2020.
10. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ertugliflozin/Sitagliptin.
12. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017. Bevölkerungsentwicklung bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.
13. Institut für angewandte Sozialwissenschaft GmbH (infas) 2013. Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen (DMP) AOK Curaplan und "gut Dabei" der Knappschaft für Diabetes mellitus Typ 2 - bundesweite Gender-Auswertungen.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ertugliflozin/Sitagliptin (Therapiekosten).
15. Lauer 2021. Ertugliflozin.
16. Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) GmbH 2021. IFA Meldebestätigung für STEGLATRO®.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2).
18. Lauer 2021. Teststreifen.
19. Lauer 2021. Lanzetten.
20. Lauer 2021. Blutzuckermessgeräte.
21. Lauer 2021. Penkanülen.
22. Lauer 2021. Insulin Pens.
23. Merck Sharp & Dohme Ltd. (MSD) 2021. Kostenrechnung.
24. 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].
25. 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.
  26. Schwabe, U. & Ludwig, W.-D. 2020. Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
  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. 2018. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20, 740-4.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

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

Nicht zutreffend.

**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 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 3-16: 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<sup>®</sup> (Ertugliflozin) [1].

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

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