



IQWiG-Berichte – Nr. 1307

**Ertugliflozin  
(Diabetes mellitus Typ 2) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-158  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

01.12.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-158

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Wolfgang Kerner, Klinikum Karlsburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Bent Müller
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Wiebke Hoffman-Eßer
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Katharina Wölke

### **Schlagwörter**

Ertugliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT01999218, NCT01986881

### **Keywords**

Ertugliflozin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT01999218, NCT01986881

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>23</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>24</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>26</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	26
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	27
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	27
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>32</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	35
3.2.2 Verbrauch .....	35
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	35
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	35
3.2.6 Versorgungsanteile .....	37
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>38</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>38</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>41</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>42</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>48</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>55</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>58</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>59</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin .....	4
Tabelle 3: Ertugliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin .....	12
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie VETIS SU – RCT, direkter Vergleich: Ertugliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin .....	16
Tabelle 6: Titrationsschema von Glimepirid in der vom pU eingeschlossenen Studie VERTIS SU .....	18
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie VERTIS CV – RCT, direkter Vergleich: Ertugliflozin vs. Placebo .....	20
Tabelle 8: Angaben zu antidiabetischen Therapien im Vergleichsarm der vom pU eingeschlossenen Studie VERTIS CV .....	22
Tabelle 9: Ertugliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	24
Tabelle 10: Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation in den vom pU abweichend zu den Vorgaben des G-BA formulierten Fragestellungen .....	28
Tabelle 11: Ergebnis der Patientenzahl in der Fragestellung E des pU .....	29
Tabelle 12: Operationalisierung der kardiovaskulären Vorerkrankungen für die Fragestellung E.....	30
Tabelle 13: Ertugliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 14: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	41
Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	42

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CT	Conventional Therapy (konventionelle Insulintherapie)
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-like Peptide 1
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte Insulintherapie)
NPH	Neutralen-Protamin-Hagedorn
NYHA	New York Heart Association
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ertugliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach



Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ertugliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2021 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung:

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Ertugliflozin als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)<sup>c</sup>,</li> <li>▪ Metformin + Sitagliptin,</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin,</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid</li> </ul>
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin</li> </ul>
3	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid<sup>d</sup></li> </ul>
4	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid<sup>d</sup></li> </ul>
5	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin<sup>c</sup></li> </ul>
6	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])<sup>c</sup></li> </ul>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])<sup>c</sup></li> </ul>
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird.</li> <li>▫ In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Metformin als Standard in der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benannt.</li> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird.</li> <li>▫ Gemäß Leitlinienempfehlungen wird bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie im Rahmen einer Therapie-Intensivierung durch ein weiteres Medikament die Gabe von Metformin fortgeführt. Insofern ist bei einem möglichen Verzicht auf ein Therapieregime mit Metformin darzulegen, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin nicht angezeigt war.</li> <li>▫ Laut der aktuellen Dosierungsempfehlung von Metformin kommt Metformin für eine breitere Patientenpopulation infrage, einschließlich der Patienten mit moderaten Niereninsuffizienz (GFR <math>\geq</math> 30 ml/min). Da nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, wird von einer separaten Benennung der Patientinnen und Patienten mit Metformin-Kontraindikation abgesehen.</li> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, Koronare Herzkrankheit u.a.) und im Besonderen bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.</li> <li>▫ Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li> </ul> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.</p> <p>d. Eine insulinfreie Mehrfachkombination mit Metformin und einem weiteren, der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe ist zu erwägen. Bei der Hinzunahme eines dritten Wirkstoffs ist zu prüfen, ob dadurch eine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann, oder der Beginn einer Insulintherapie in Erwägung zu ziehen ist.</p> <p>e. Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine De-Eskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist.</p> <p>Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen.</p> <p>Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt nicht der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die verschiedenen Patientengruppen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung wird gemäß Auftrag des G-BA gegenüber den Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für keine der Fragestellungen eine relevante Studie identifiziert. Der pU bearbeitet in seinem Dossier von der Festlegung des G-BA abweichende Fragestellungen und schließt hierfür die Studie MK-8835-002 (im Folgenden VERTIS SU genannt) und die Studie MK-8835-004 (im Folgenden VERTIS CV genannt) ein. Beide Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung nicht geeignet. Die Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

### ***Eignung der Studie VERTIS SU***

Bei der Studie VERTIS SU handelt es sich um eine 3-armige, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid, jeweils in Kombination mit Metformin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche eine stabile Vortherapie mit  $\geq 1500$  mg/Tag Metformin über  $\geq 8$  Wochen erhielten und Anteile des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) von  $\geq 7,0$  % und  $\leq 9,0$  % aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt, instabiler Angina Pectoris, arterieller Revaskularisierung, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke, oder Herzinsuffizienz der Klasse III bis IV nach der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassifikation innerhalb von 3 Monaten nach Screeningvisite waren ausgeschlossen.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht adäquat***

Die Studie VERTIS SU ist am ehesten Fragestellung 1 des G-BA zuzuordnen. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation ist eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer sowie möglicher Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von 4 antidiabetischen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen in Kombination mit Metformin.

Die vom pU vorgelegte Studie VERTIS SU ist jedoch eine Singlekomparator-Studie, in welcher alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Glimepirid + Metformin behandelt wurden. Es wurde in der Studie keine patientenindividuelle Therapie angeboten, worunter eine Auswahl eines Wirkstoffs durch die Prüfmärztin bzw. den Prüfmärzt unter Berücksichtigung individueller Therapieziele zu verstehen ist. Ebenfalls hat der pU nicht dargelegt, dass

Glimepirid + Metformin die individuell am besten geeignete Therapie für alle eingeschlossen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm darstellt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist damit in der Studie VERTIS SU nicht adäquat umgesetzt.

#### *Keine patientenindividuelle Titration von Glimepirid*

Im Vergleichsarm der Studie VERTIS SU erfolgte eine regelhafte Titration von Glimepirid bis zu einer Maximaldosis von 6 mg bzw. 8 mg (je nach Zulassung) nach festen Blutzucker-Zielwerten. Dieses Titrationsschema entspricht jedoch nicht der Fachinformation, laut welcher Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid täglich nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern. Eine regelhafte Titration bis zu einer Maximaldosis von 6 mg bzw. 8 mg ist somit nicht sachgerecht. Des Weiteren ist eine Titration mit festen Blutzucker-Zielwerten nicht adäquat. In der Studie VERTIS SU wurde für alle Patientinnen und Patienten die Glimepirid-Dosis erhöht, wenn der Nüchternblutzuckerwert bei  $\geq 110$  mg/dl lag, keine Hypoglykämien seit der letzten Aufdosierung aufgetreten waren und keine Gefahr für Hypoglykämien durch eine weitere Aufdosierung bestand. Dieses Titrationsschema ignoriert individuelle Blutzucker-Zielwerte, wie von der Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes empfohlen.

Insgesamt ist die Studie VERTIS SU nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da der pU nicht nachweist, dass Glimepirid für alle Patientinnen und Patienten die individuell am besten geeignete Therapie ist und da eine Titration von Glimepirid mit festen (statt patientenindividuellen) Blutzucker-Zielwerten nicht sachgerecht ist

#### ***Eignung der kardiovaskulären Endpunktstudie VERTIS CV***

Bei der Studie VERTIS CV handelt es sich um eine 3-armige, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten  $\geq 40$  Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA1c-Wert von 7,0 bis 10,5 % sowie mit einer Atherosklerose des koronaren, zerebralen oder peripheren Gefäßsystems.

#### *Keine sachgerechte antidiabetische Therapie im Vergleichsarm*

Gemäß der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes sollen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren (Empagliflozin) bzw. Glukagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten (Liraglutid) angeboten werden. Auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sieht den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (Empagliflozin oder Dapagliflozin) oder GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid) für Insulin-naive Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor.

SGLT2-Inhibitoren waren in der Studie VERTIS CV allerdings nicht erlaubt. Dementsprechend erhielt nur 1 Patientin bzw. 1 Patient im Vergleichsarm zu Studienbeginn einen SGLT2-Inhibitor und 3,0 % der Patientinnen und Patienten erhielten zur Abschlussvisite SGLT2-Inhibitoren. GLP-1-Rezeptoragonisten erhielten nur 3,1 % der Patientinnen und Patienten im

Vergleichsarm zu Studienbeginn und 5,6 % zur Abschlussvisite. Eine Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen ohne den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten, wie in der Studie VERTIS CV, ist jedoch nicht sachgerecht und entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Insgesamt ist die Studie VERTIS CV nicht für die Nutzenbewertung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung geeignet.

Ein Zusatznutzen von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für alle 8 Fragestellungen nicht belegt, da keine geeigneten Daten vorliegen.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ertugliflozin.

Tabelle 3: Ertugliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),</li> <li>▪ Metformin + Sitagliptin,</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin,</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
4	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt



Tabelle 3: Ertugliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
5	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	Humaninsulin + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
6	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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])	Zusatznutzen nicht belegt
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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])	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  CT: konventionelle Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung:

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Ertugliflozin als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)<sup>c</sup>,</li> <li>▪ Metformin + Sitagliptin,</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin,</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid</li> </ul>
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin</li> </ul>
3	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid<sup>d</sup></li> </ul>
4	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid<sup>d</sup></li> </ul>
5	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin<sup>c</sup></li> </ul>
6	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])<sup>c</sup></li> </ul>

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])<sup>c</sup></li> </ul>
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird.</li> <li>▫ In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Metformin als Standard in der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benannt.</li> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird.</li> <li>▫ Gemäß Leitlinienempfehlungen wird bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie im Rahmen einer Therapie-Intensivierung durch ein weiteres Medikament die Gabe von Metformin fortgeführt. Insofern ist bei einem möglichen Verzicht auf ein Therapieregime mit Metformin darzulegen, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin nicht angezeigt war.</li> <li>▫ Laut der aktuellen Dosierungsempfehlung von Metformin [3] kommt Metformin für eine breitere Patientenpopulation infrage, einschließlich der Patienten mit moderaten Niereninsuffizienz (GFR <math>\geq</math> 30 ml/min). Da nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, wird von einer separaten Benennung der Patientinnen und Patienten mit Metformin-Kontraindikation abgesehen.</li> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, Koronare Herzkrankheit u.a.) und im Besonderen bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.</li> <li>▫ Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li> </ul> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.</p> <p>d. Eine insulinfreie Mehrfachkombination mit Metformin und einem weiteren, der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe ist zu erwägen. Bei der Hinzunahme eines dritten Wirkstoffs ist zu prüfen, ob dadurch eine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann, oder der Beginn einer Insulintherapie in Erwägung zu ziehen ist.</p> <p>e. Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine De-Eskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist.</p> <p>Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen.</p> <p>Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt nicht der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die verschiedenen Patientengruppen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung wird gemäß Auftrag des G-BA gegenüber den Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### **Fragestellungen des pU**

Anstelle der oben dargestellten Fragestellungen des G-BA bearbeitet der pU in seinem Dossier die folgenden Fragestellungen:

- A (Ertugliflozin in der Monotherapie): Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist
- B (Ertugliflozin in der Zweifachtherapie): Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- C (Ertugliflozin in der Dreifachtherapie): Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- D (Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin): Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- E: Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko

Für 2 dieser 5 Fragestellungen (B und E) legt der pU jeweils 1 Studie vor. Für beide Studien wurde geprüft, ob sie für die Beantwortung einer der Fragestellungen des G-BA geeignet sind.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ertugliflozin (Stand zum 14.09.2021)
- bibliografische Recherchen zu Ertugliflozin (letzte Suche am 12.10.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ertugliflozin (letzte Suche am 20.10.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Ertugliflozin (letzte Suche am 25.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ertugliflozin (letzte Suche am 17.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU bearbeitet in seinem Dossier von der Festlegung des G-BA abweichende Fragestellungen (siehe Abschnitt 2.2) und schließt hierfür die Studie MK-8835-002 [4,5] (im Folgenden VERTIS SU genannt) für seine Fragestellung B und die Studie MK-8835-004 [6] (im Folgenden VERTIS CV genannt) für seine Fragestellung E ein. Beide Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung nicht geeignet. Die Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

### **Eignung der Studie VERTIS SU**

Die Studie VERTIS SU ist in Tabelle 5 beschrieben.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie VETIS SU – RCT, direkter Vergleich: Ertugliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VERTIS SU	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, vorbehandelt mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stabiler Metformin-Dosis <math>\geq 1500</math> mg/Tag für <math>\geq 8</math> Wochen (bzw. für <math>\geq 10</math> Wochen bei Auswaschen von Sulfonylharnstoffen) und</li> <li>▪ HbA1c <math>\geq 7,0</math> % und <math>\leq 9,0</math> % vor Randomisierung<sup>b</sup></li> </ul>	Ertugliflozin 5 mg + Metformin (N = 445) Ertugliflozin 15 mg + Metformin (N = 436) Glimepirid + Metformin (N = 435)	Screening: 1 Woche Run-In-Phase <sup>c</sup> : bis zu 13 Wochen einfach verblindete Placebo Run-in-Phase: 2 Wochen  Behandlung: 104 Wochen  Beobachtung: 2 Wochen	232 Zentren in Argentinien, Kanada, Litauen, Mexiko, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA  12/2013–04/2017  Datenschnitt: 30.05.2017 (final) <sup>d</sup>	primär: Veränderung des HbA1c-Wertes sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit den folgenden Kriterien konnten zum Screening ebenfalls eingeschlossen werden und wurden randomisiert, wenn sie nach einer Auswasch- / Titrations- / Stabilisierungsphase die o. g. Kriterien zur Randomisierung erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Metformin Monotherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 1500</math> mg/Tag für <math>&lt; 8</math> Wochen und HbA1c <math>\geq 7,0</math> % und <math>\leq 9,0</math> % oder</li> <li>- <math>&lt; 1500</math> mg/Tag und HbA1c <math>\geq 7,5</math> % und <math>\leq 9,5</math> % oder</li> </ul> </li> <li>▫ Metformin in Kombination mit einem antidiabetischen Medikament (z. B. Sulfonylharnstoffe mit <math>&lt; 50</math> % der maximal zugelassenen Dosis im jeweiligen Land, DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucose-Inhibitoren) und HbA1c <math>\geq 6,5</math> % und <math>\leq 8,5</math> %</li> </ul> <p>c. Auswasch- / Titrations- / Stabilisierungsphase</p> <p>d. Ein 1. Datenschnitt erfolgte nachdem alle Patienten Woche 52 (Phase A) beendet hatten. Die Ergebnisse wurden in einem separaten Studienbericht zusammengefasst, der aus regulatorischen Gründen erstellt wurde.</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Bei der Studie VERTIS SU handelt es sich um eine 3-armige, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid, jeweils in Kombination mit Metformin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche eine stabile Vortherapie mit  $\geq 1500$  mg/Tag Metformin über  $\geq 8$  Wochen erhielten und Anteile des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) von  $\geq 7,0$  % und  $\leq 9,0$  % aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt, instabiler Angina Pectoris, arterieller Revaskularisierung, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke, oder Herzinsuffizienz der Klasse III bis IV nach der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassifikation innerhalb von 3 Monaten nach Screeningvisite waren ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 1316 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit 5 mg Ertugliflozin + Metformin (N = 445), 15 mg Ertugliflozin + Metformin (N = 436) oder Glimepirid + Metformin (N = 435) randomisiert zugeordnet.

In den Ertugliflozin-Armen wurden die Patientinnen und Patienten mit 5 mg bzw. 15 mg Ertugliflozin behandelt. Entgegen der Zulassung [7] waren patientenindividuelle Dosisanpassungen nicht erlaubt. Alle Patientinnen und Patienten setzten ihre Therapie mit Metformin in einer stabilen Dosierung von  $\geq 1500$  mg/Tag über die gesamte Studiendauer fort.

#### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht adäquat***

In die Studie VERTIS SU wurden Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, welche trotz Behandlung mit Metformin einen HbA1c-Wert von  $\geq 7,0$  % und  $\leq 9,0$  % aufwiesen und bei denen eine kardiovaskuläre Erkrankung weitestgehend ausgeschlossen war. Diese Patientenpopulation ist am ehesten Fragestellung 1 des G-BA (siehe Tabelle 4) zuzuordnen. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, ist eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer sowie möglicher Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Metformin + Sitagliptin,
- Metformin + Empagliflozin,
- Metformin + Liraglutid.

Die vom pU vorgelegte Studie VERTIS SU ist eine Singlekomparator-Studie, in welcher alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Glimepirid + Metformin behandelt wurden. Es wurde in der Studie keine patientenindividuelle Therapie angeboten, worunter eine Auswahl eines Wirkstoffs durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt unter Berücksichtigung individueller Therapieziele zu verstehen ist. Ebenfalls hat der pU nicht dargelegt, dass Glimepirid +



Metformin die individuell am besten geeignete Therapie für alle eingeschlossen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm darstellt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist damit in der Studie VERTIS SU nicht adäquat umgesetzt.

**Keine patientenindividuelle Titration von Glimpirid**

Im Vergleichsarm der Studie VERTIS SU erfolgte die Gabe von Glimpirid nach einem festen Titrationsschema (siehe Tabelle 6). Patientinnen und Patienten erhielten initial 1 mg/Tag Glimpirid. Diese Dosis sollte bei Blutzuckerwerten von  $\geq 110$  mg/dl (6,1 mmol/l) in 1 mg-Schritten bis zu einer Maximaldosis von 6 mg bzw. 8 mg (je nach Zulassung) erhöht werden.

Tabelle 6: Titrationsschema von Glimpirid in der vom pU eingeschlossenen Studie VERTIS SU

Studie	Glimpirid
VERTIS SU	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anfangsdosis: 1 mg/Tag</li> <li>Dosiserhöhung bei Erfüllung aller unten aufgeführten Kriterien</li> <li>▪ nach 3 Wochen: 1 mg, 2-mal täglich</li> <li>▪ nach 6 Wochen: 2 mg, 1-mal täglich und anschließend weitere Aufdosierungen um 1 mg bis zur Maximaldosis 6 bzw. 8 mg/Tag, (je nach Zulassung) bzw. bis zur maximal tolerierten Dosis, wenn die letzte Aufdosierung mindestens 1 Woche zurückliegt</li> </ul> <p>Kriterien zur Aufdosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nüchternblutzuckerwert<sup>a</sup> <math>\geq 110</math> mg/dl (6,1 mmol/l)</li> <li>▪ Nüchternblutzuckerwert<sup>a</sup> (bei mindestens 2 Messungen) und alle präprandialen Blutzuckerwerte<sup>a</sup> <math>\geq 110</math> mg/dl (6,1 mmol/l) in der Woche vor der Aufdosierung</li> <li>▪ keine hypoglykämischen Episoden seit der letzten Aufdosierung</li> <li>▪ Die Prüferin bzw. der Prüfer ist der Ansicht, dass durch eine weitere Dosiserhöhung keine Gefahr für eine Hypoglykämie besteht</li> </ul> <p>Dosissenkung oder Therapieunterbrechung<sup>b</sup> bei Hypoglykämien nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers</p>
<p>a. Fingerstick Glukose Messung in der Klinik oder Selbstmessung der Patientin / des Patienten                  b. falls nach Dosissenkung auf 1 mg weitere Hypoklykämien auftreten oder die Patientinnen / Patienten bei 1. Hypoklykämie die Dosis 1 mg/Tag erhielten</p>	
<p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Das Titrationsschema entspricht nicht der Zulassung. In der für Deutschland geltenden Fachinformation von Glimpirid [8] wird 6 mg zwar als maximal empfohlene Dosierung angegeben, jedoch wird die schrittweise Titration nur bis zu einer Dosis von 4 mg/Tag empfohlen. Dosen von mehr als 4 mg Glimpirid täglich verbessern laut Fachinformation nur in Einzelfällen die Wirkung. Eine regelhafte Titration bis zu einer Maximaldosis von 6 mg bzw. 8 mg ist somit nicht sachgerecht.

Des Weiteren ist eine Titration mit festen Blutzucker-Zielwerten nicht adäquat. In der Studie VERTIS SU wurde für alle Patientinnen und Patienten die Glimpirid-Dosis erhöht, wenn der Nüchternblutzuckerwert bei  $\geq 110$  mg/dl lag, keine Hypoglykämien seit der letzten

Aufdosierung aufgetreten waren und keine Gefahr für Hypoglykämien durch eine weitere Aufdosierung bestand. Dieses Titrationsschema ignoriert individuelle Blutzucker-Zielwerte. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes [9] empfiehlt jedoch individuelle Blutzucker-Zielwerte für jede Patientin und jeden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Abhängigkeit vom Alter, körperlichem Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Therapieadhärenz, Therapiestufe und dem Risiko unerwünschter Wirkung festzulegen. Eine Titration der Vergleichstherapie sollte entsprechend diesen patientenindividuellen Blutzucker-Zielwerten erfolgen.

Insgesamt ist die Studie VERTIS SU nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da der pU nicht nachweist, dass Glimepirid für alle Patientinnen und Patienten die individuell am besten geeignete Therapie ist und da eine Titration von Glimepirid mit festen (statt patientenindividuellen) Blutzucker-Zielwerten nicht sachgerecht ist

### **Eignung der kardiovaskulären Endpunktstudie VERTIS CV**

Die Studie VERTIS CV ist in Tabelle 7 beschrieben.

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie VERTIS CV – RCT, direkter Vergleich: Ertugliflozin vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VERTIS CV	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (> 40 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HbA1c-Wert: 7,0 %–10,5 % unter stabiler blutzuckersenkender Therapie oder ohne blutzuckersenkende Therapie &gt; 8 Wochen vor Screening und</li> <li>▪ Vorgeschichte einer Atherosklerose die das koronare, zerebrale oder periphere Gefäßsystem betrifft<sup>b</sup></li> </ul>	jeweils zusätzlich zur antidiabetischen Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ertugliflozin 5 mg (N = 2752)</li> <li>▪ Ertugliflozin 15 mg (N = 2747)</li> <li>▪ Placebo (N = 2747)</li> </ul>	Screening: 1–4 Wochen  Behandlung: ereignisgesteuerte Studie, finale Analyse geplant nach  ▪ ≥ 939 bestätigten primären MACE Ereignissen  Beobachtung: 2 Wochen	548 Zentren in Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Georgien, Griechenland, Hong Kong, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Slowakei, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA  11/2013–12/2019  Datenschnitt: 16.03.2020 (final)	primär: MACE sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, UES
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. ≥ 1 Kriterium der folgenden Kriterien musste nachweislich dokumentiert sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ koronare Gefäßerkrankung, angezeigt durch Vorgeschichte eines mutmaßlichen spontanen Herzinfarkts ≥ 90 Tage vor Screening (ausgenommen peri-prozedurale oder definitiv sekundäre Herzinfarkte [z. B. aufgrund von Anämie oder hypertensivem Notfall; Troponin Anstieg durch Sepsis]) oder</li> <li>▫ koronare Gefäßerkrankung, angezeigt durch Vorgeschichte einer koronaren Revaskularisierung (PCI oder CABG) ≥ 90 Tage vor Screening oder</li> <li>▫ ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung, angezeigt durch Vorgeschichte eines ischämischen Schlaganfalls ≥ 90 Tage vor Screening oder Vorgeschichte einer Karotis-Revaskularisierung ≥ 90 Tage vor Screening oder</li> <li>▫ periphere arterielle Erkrankung, angezeigt durch angiographisch-dokumentierte periphere Gefäßerkrankung oder ABI &lt; 8,5 und Claudicatio oder Amputation, peripherer Bypass, oder periphere Angioplastie der Extremitäten in Folge von Ischämie ≥ 90 Tage vor Screening</li> </ul> <p>ABI: Knöchel-Arm-Index; CABG: Koronararterien-Bypass-Operation; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCI: perkutane Koronarintervention; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Bei der Studie VERTIS CV handelt es sich um eine 3-armige, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten  $\geq 40$  Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA1c-Wert von 7,0 bis 10,5 % sowie mit einer Atherosklerose des koronaren, zerebralen oder peripheren Gefäßsystems. Es konnten sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden 8246 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit 5 mg Ertugliflozin (N = 2752), 15 mg Ertugliflozin (N = 2747) oder Placebo (N = 2747) randomisiert zugeordnet. Ertugliflozin bzw. Placebo wurde jeweils zusätzlich zu einer bestehenden begleitenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten verabreicht.

In den beiden Ertugliflozin-Armen wurden die Patientinnen und Patienten mit 5 mg bzw. 15 mg Ertugliflozin behandelt. Entgegen der Zulassung waren patientenindividuelle Dosisanpassungen nicht vorgesehen [7].

#### ***Keine sachgerechte antidiabetische Therapie im Vergleichsarm***

In Tabelle 8 sind die verabreichten antidiabetischen Therapien im Vergleichsarm zu Studienbeginn sowie zur Abschlussvisite dargestellt.

Tabelle 8: Angaben zu antidiabetischen Therapien im Vergleichsarm der vom pU eingeschlossenen Studie VERTIS CV

<b>Studie</b>	<b>Patientinnen und Patienten mit antidiabetischen Therapien n (%)</b>
	<b>Vergleichsarm</b> N = 2745
<b>Studie VERTIS CV</b>	
<b>Studienbeginn</b>	
Alpha-Glukosidase-Hemmer	37 (1,3)
Biguanide	2122 (77,3)
Glinide	26 (0,9)
DPP-4-Hemmer	290 (10,6)
GLP-1-Rezeptoragonisten	86 (3,1)
SGLT2-Inhibitoren	1 (0,0)
Insulin und Analoga zur Injektion	1344 (49,0)
Sulfonamide und Harnstoffderivate	1121 (40,8)
Thiazolidindione	59 (2,1)
Anzahl an antidiabetischen Wirkstoffen	
0	29 (1,1)
1	847 (30,9)
2	1416 (51,6)
3 +	453 (16,5)
<b>Abschlussvisite</b>	
Alpha-Glukosidase-Hemmer	34 (1,2)
Biguanide	2095 (76,3)
DPP-4-Hemmer	392 (14,3)
GLP-1-Rezeptoragonisten	153 (5,6)
SGLT2-Inhibitoren	81 (3,0)
Insulin und Analoga zur Injektion	1514 (55,2)
Glinide	29 (1,1)
andere blutzuckersenkende Wirkstoffe	1 (0,0)
Sulfonamide und Harnstoffderivate	1078 (39,3)
Thiazolidindione	93 (3,4)
Anzahl an antidiabetischen Wirkstoffen	
0	30 (1,1)
1	754 (27,5)
2	1328 (48,4)
3 +	633 (23,1)
DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2	

In die Studie VERTIS CV wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung eingeschlossen. Im Vergleichsarm erhielten 49 % der Patientinnen und Patienten Insulin bzw. Insulinanaloge zu Studienbeginn. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die keine antidiabetische Therapie zu Studienbeginn erhielten, sowie Patientinnen und Patienten mit  $\geq 3$  antidiabetischen Therapien zu Studienbeginn. Auf Grundlage dieser Angaben lässt sich die Patientenpopulation der Studie VERTIS CV keiner einzelnen Fragestellung des G-BA zuordnen. Vielmehr sind in der Studie VERTIS CV Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die aufgrund ihrer antidiabetischen Vortherapien unterschiedlichen Fragestellungen des G-BA zu Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Fragestellungen 2, 4, 6, 8, siehe Tabelle 4) zugeordnet werden könnten.

Gemäß der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes [9] sollen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren (Empagliflozin) bzw. Glukagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten (Liraglutid) angeboten werden. Auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sieht den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (Empagliflozin oder Dapagliflozin) oder GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid) für Insulin-naive Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Nur bei Insulin-erfahrenen Patienten besteht gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA die Option auf SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten zu verzichten.

SGLT2-Inhibitoren waren in der Studie VERTIS CV allerdings nicht erlaubt. Dementsprechend erhielt nur 1 Patientin bzw. 1 Patient im Vergleichsarm zu Studienbeginn einen SGLT2-Inhibitor und 3,0 % der Patientinnen und Patienten erhielten zur Abschlussvisite SGLT2-Inhibitoren. GLP-1-Rezeptoragonisten erhielten nur 3,1 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Studienbeginn und 5,6 % zur Abschlussvisite. Eine Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen ohne den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten, wie in der Studie VERTIS CV, ist nach der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes [9] nicht sachgerecht und entspricht auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Insgesamt ist die Studie VERTIS CV nicht geeignet für die Nutzenbewertung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung. Weitere Aspekte der Studie VERTIS CV wurden nicht geprüft.

#### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Es liegen insgesamt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien vor. Daraus ergibt sich für alle 8 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ertugliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Ertugliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),</li> <li>▪ Metformin + Sitagliptin,</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin,</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
4	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 9: Ertugliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
5	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	Humaninsulin + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
6	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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])	Zusatznutzen nicht belegt
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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])	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  CT: konventionelle Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie VERTIS SU für die von ihm bearbeitete Fragestellung B einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und basierend auf den Ergebnissen der Studie VERTIS CV für die von ihm bearbeitete Fragestellung E einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A-E (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation von Ertugliflozin. Demnach ist Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist oder
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus

Die Zielpopulation unterteilt sich nach den Vorgaben des G-BA weiter in 8 Fragestellungen. Der G-BA benennt dabei keine separate Fragestellung für Ertugliflozin als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.

**Fragestellung 1:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

**Fragestellung 2:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

**Fragestellung 3:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

**Fragestellung 4:** Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

**Fragestellung 5:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

**Fragestellung 6:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

**Fragestellung 7:** Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

**Fragestellung 8:** Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

Der pU unterteilt die Zielpopulation jedoch davon abweichend in 5 andere Fragestellungen (siehe Abschnitt 3.1.3) und begründet dies damit, dass die Änderung der Fragestellungen durch den G-BA am 25.10.2021 aufgrund der kurzen Zeit zwischen dieser Änderung und dem Datum der Dossiereinreichung (Stand: 01.12.2021) im Dossier nicht umsetzbar gewesen sei.

### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ein therapeutischer Bedarf an neuen Antidiabetika besteht, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und mikrovaskuläre Komplikationen wie Nephropathien nachweislich senken, eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen ohne dabei das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen sowie bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten eine Gewichtsreduktion ermöglichen.

### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bei den von ihm dargestellten Fragestellungen A bis D auf die Beschlüsse des G-BA zum Wirkstoff Dulaglutid [10], Dapagliflozin [11] und Semaglutid [12] sowie bei der von ihm dargestellten Fragestellung E auf eine beauftragte Auswertung [13]. Eine Übersicht über die nach den einzelnen Fragestellungen differenzierten Patientenzahlen findet sich in Tabelle 10.

Während sich die Fragestellungen A bis D den Beschlüssen zu Dulaglutid [10], Dapagliflozin [11] und Semaglutid [12] entnehmen lassen, fügt er pU die Fragestellung E ergänzend hinzu.

Tabelle 10: Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation in den vom pU abweichend zu den Vorgaben des G-BA formulierten Fragestellungen

Patientengruppe	GKV-Zielpopulation im Beschluss des G-BA zu Dulaglutid [10], Dapagliflozin [11] und Semaglutid [12]	Herleitung auf Basis der vom pU beauftragten Auswertung [13]	GKV-Zielpopulation des pU
<b>Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2</b>			
<b>Fragestellung A</b> Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	364 000	/	364 000
<b>Fragestellung B</b> Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	642 000	/	642 000
<b>Fragestellung C</b> Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	440 000	/	440 000
<b>Fragestellung D</b> Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	662 000	/	662 000
<b>Fragestellung E</b> Erwachsene mit kardiovaskulärer Vorerkrankung	/	765 697	765 697
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung beschreibt der pU in Modul 3 E des Dossiers eine von ihm beauftragte Auswertung der Datenbank des Unternehmens IQVIA [13].

Diese Datenbank greift auf Patientenakten aus einem Panel von Praxen niedergelassener Ärzte in Deutschland zurück. Im Rahmen dieser Analyse wurden die Daten aus 403 Praxen mit 505 Ärzten (Allgemeinmediziner, Praktiker, Internisten inkl. Diabetologen) mit kontinuierlicher (monatlicher) Datenlieferung im Zeitraum 03/2018 bis 02/2021 eingeschlossen. Für die Bestimmung des Umfangs der Patientinnen und Patienten in der Fragestellung E wurden Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose E11 (Diabetes mellitus Typ 2)

gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (ICD-10) oder einer Verordnung eines oralen Antidiabetikums (OAD) oder GLP-1-Rezeptoragonisten im Zeitraum 03/2020 bis 02/2021 berücksichtigt. Unter Verwendung eines Hochrechnungsfaktors von 83,9 (Verhältnis der 505 Ärzte der Stichprobe zur Gesamtzahl von 52 070 Ärzten in Deutschland und Berücksichtigung von Ärztehopping in 18,6 % der Fälle) ermittelt der pU eine Gesamtzahl von 7 033 137 diagnostizierten Typ-2-Diabetikern in Deutschland, wovon 6 511 088 gesetzlich versichert waren (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnis der Patientenzahl in der Fragestellung E des pU

Bezeichnung der Population	Patientenzahl im Datensatz der Datenbank Disease-Analyzer	Hochgerechnete Patientenzahl	Prozentsatz im Verhältnis zum Ergebnis zuvor
Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 im Zeitraum 03/2020 bis 02/2021, davon	83 797	7 033 137	/
gesetzlich versichert, davon	77 577	6 511 088	92,6 %
medikamentös behandelt, davon	62 379	5 235 510	80,4 %
mit normaler Nierenfunktion bzw. milder Funktionsstörung (e-GFR > 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), davon	53 591	4 602 201	87,9 %
über 40 Jahre alt, davon	52 144	4 477 776	97,3 %
kardiovaskulär vorerkrankt im Zeitraum 03/2018 bis 02/2021	8917	765 697	17,1 %
a. Angabe des pU eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Des Weiteren grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf diejenigen ein, die eine antidiabetische Behandlung – umgesetzt durch OAD, GLP-1-Rezeptoragonisten und Insulin im Zeitraum 09/2019 bis 02/2021 – erhalten (hochgerechnet 5 235 510) sowie auf diejenigen mit normaler Nierenfunktion bzw. milder Nierenfunktionsstörung, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (hochgerechnet 4 602 201).

Bei letzterer wird aufgrund mangelnder Verfügbarkeit von Labordaten in der Datenbank Disease-Analyzer auf die Anteilswerte aus einer US-amerikanischen Kohortenstudie [14] zurückgegriffen: Die Grundlage der Studie von Iglay et al 2016 bildete die Quintiles Electronic-Medical-Record-Datenbank in den United States, welche ambulante Patientendaten von über 30 Millionen Patientinnen und Patienten aus 49 Staaten enthält. Hierin wurden rund 1,4 Millionen erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 identifiziert, von denen im Zeitraum 01.07.2014 bis 30.06.2015 insgesamt 12,1 % eine eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen. Der pU geht somit davon aus, dass 87,9 % eine eGFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und damit eine normale Nierenfunktion bzw. eine milde Nierenfunktionsstörung aufweisen. Die Grenze der eGFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> leitet der pU daraus ab, dass die Fachinformation den Beginn einer

Behandlung mit Ertugliflozin bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht empfiehlt [7].

Im Weiteren wird auf Patientinnen und Patienten eingegrenzt, die über 40 Jahren alt sind, da das Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie VERTIS CV über 40 Jahren lag.

Zum Schluss werden kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten selektiert. Die berücksichtigten kardiovaskulären Vorerkrankungen basieren ebenfalls auf den Einschlusskriterien der Studie VERTIS CV. Die entsprechenden Diagnosen werden in Tabelle 12 dargestellt. Zur Selektion verwendete Diagnosecodes sind Modul 3E des Dossiers zu entnehmen. Da die dokumentierten Diagnosen nach ICD 10 Version 2016 der Weltgesundheitsorganisation nur 4-stellig anstatt 5-stellig verschlüsselt werden, wurde zusätzlich für einzelne Vorerkrankungen im dokumentierten Diagnosetext nach definierten Begriffen gesucht. Selektiert wurden im Zeitraum 03/2018 bis 02/2021 Diagnosen mit dokumentierter Diagnosesicherheit anhand des Kriteriums „gesichert“ und „Zustand nach“.

Tabelle 12: Operationalisierung der kardiovaskulären Vorerkrankungen für die Fragestellung E

<b>Eingeschlossene kardiovaskuläre Vorerkrankungen</b>
Koronare Herzkrankheit diagnostiziert anhand eines spontanen Myokardinfarktes in der Vorgeschichte
Koronare Herzkrankheit diagnostiziert anhand einer koronaren Revaskularisation in der Anamnese, entweder durch eine PCI oder eine CABG
PCI
CABG
Ein-, Zwei-, Drei-Gefäß-Erkrankung
Chronisch ischämische Herzkrankheit mit stenosierten Bypass-Gefäßen
Chronisch ischämische Herzkrankheit mit stenotisierten Stents
Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung, diagnostiziert anhand eines ischämischen Schlaganfalls oder anhand einer Karotis-Revaskularisation in der Anamnese
Ischämischer Schlaganfall
Karotis-Revaskularisation
Sonstiger Hirninfarkt
Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet
Schlaganfall nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, diagnostiziert durch angiographische Dokumentation samt Symptomen eines Hinkens oder Zustand nach Amputation, peripherem Bypass oder peripherer Angioplastie der Extremitäten
Amputation
Peripherer Bypass
Periphere Angioplastie
Atherosklerose der Extremitätenarterien
CABG: koronare Bypass-Operation; PCI: perkutane Koronarintervention

Der pU ermittelt letztlich eine Anzahl von 765 697 medikamentös behandelte Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über 40 Jahren mit normaler Nierenfunktion bzw. milder

Funktionsstörung und kardiovaskulärer Vorerkrankung in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung E.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

#### ***Zu den vom pU adressierten Fragestellungen***

Der pU orientiert sich bei der Herleitung der Patientenzahlen für die einzelnen Fragestellungen nicht an den Formulierungen der Fragestellungen des G-BA. Diese sehen u. a. eine Aufteilung der Zielpopulation nach den Kriterien Insulin-naiv bzw. Insulin-erfahren, mit bzw. ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung sowie mit bzw. ohne Indikation für eine Insulintherapie vor.

Auf Grundlage der Angaben des pU in Modul 3E des Dossiers liegen zwar Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung vor, allerdings keine Angaben zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten in den vom G-BA formulierten Fragestellungen. Weiterhin fehlen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Indikation für eine Insulintherapie sowie zum Anteil der Insulin-naiven bzw. Insulin-erfahrenen Patientinnen und Patienten mit Bezug zu den einzelnen Fragestellungen. Insgesamt sind für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen weiterführende Daten erforderlich.

#### ***Zum Vorgehen des pU bei der Herleitung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung auf Grundlage der beauftragen Datenbankauswertung***

Das methodische Vorgehen des pU auf Grundlage der beauftragen Datenbankauswertung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Der pU legt allerdings Selektionskriterien auf Grundlage der Studie VERTIS CV zugrunde und selektiert medikamentöse behandelte Patientinnen und Patienten, die eine normale Nierenfunktion bzw. eine milde Nierenfunktionsstörung aufweisen sowie diejenigen, die über 40 Jahren alt sind. Die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer  $eGFR > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ergibt sich dabei aus der Fachinformation [7], die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten im Alter von über 40 Jahren allerdings nicht. Diese Einschränkung ist somit nicht nachvollziehbar.

Darüber hinaus fehlen im Analysebericht teilweise weiterführende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung, die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Beispielsweise finden sich Informationen zur Bestimmung eines indikationsübergreifenden Ärztehoppingfaktors, welcher in den Hochrechnungsfaktor eingeht. Inwieweit dieser Hoppingfaktor für die betrachtete Indikation zutrifft, bleibt unklar. Des Weiteren fehlen detaillierte Informationen zur Stichprobenszusammensetzung.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einem Anstieg der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den nächsten 5 Jahren aus.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 13 in Verbindung mit Tabelle 14.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A-E (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU stellt neben den Kosten für die Monotherapie mit Ertugliflozin auch Kosten für die folgenden Kombinationen dar:

- Ertugliflozin + Metformin
- Ertugliflozin + Glibenclamid
- Ertugliflozin + Glimepirid
- Ertugliflozin + Metformin + Glibenclamid
- Ertugliflozin + Metformin + Glimepirid
- Ertugliflozin+ Humaninsulin
- Ertugliflozin+ Humaninsulin + Metformin

Da der G-BA keine separate Fragestellung für Ertugliflozin als Monotherapie benannt hat, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, werden die Kosten für die Monotherapie hier nicht dargestellt und bewertet.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien im Rahmen der 8 Fragestellungen benannt (siehe Abschnitt 3.1.1):

- für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Fragestellung 1):
  - patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:
    - Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
    - Metformin + Sitagliptin
    - Metformin + Empagliflozin
    - Metformin + Liraglutid

- für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Fragestellung 2):
  - Metformin + Empagliflozin oder
  - Metformin + Liraglutid oder
  - Metformin + Dapagliflozin
- für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (Fragestellung 3):
  - Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder
  - Metformin + Empagliflozin + Liraglutid
- für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (Fragestellung 4):
  - Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder
  - Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid
- für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (Fragestellung 5):
  - Humaninsulin + Metformin
- für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (Fragestellung 6):
  - Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder
  - Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder
  - Humaninsulin + Metformin + Liraglutid



- für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Fragestellung 7):
  - Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
- für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Fragestellung 8):
  - Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. ICT)

Der pU gibt die Kosten ausschließlich für folgende Therapien an:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- Metformin + Empagliflozin
- Metformin + Liraglutid
- Humaninsulin + Metformin
- Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid bzw. ICT)

Daher fehlen die entsprechenden Angaben für folgende Therapien:

- Metformin + Dapagliflozin
- Metformin + Sitagliptin
- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin
- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid
- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid
- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid
- Eskalation der Insulintherapie (CT + Dulaglutid)
- Eskalation der Insulintherapie (CT + Dapagliflozin)

Der pU begründet die Abweichungen von den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien damit, dass die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Dossier aufgrund der kurzen Zeit zwischen der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapien und dem Datum der Dossiereinreichung nicht umsetzbar gewesen sei.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ertugliflozin, Empagliflozin, Liraglutid, Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Humaninsulin (Neutralen-Protamin-Hagedorn[NPH]-, Misch- und Bolusinsulin) entsprechen den Fachinformationen [7,8,15-21].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [7,8,15-21].

Der Verbrauch von Humaninsulin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [22] zugrunde.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ertugliflozin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für die Anwendung von Liraglutid setzt der pU Kosten für Einmalnadeln 1-mal täglich an. Dies ist plausibel.

Für die Behandlung mit NPH-Insulin, der CT (Mischinsulin) sowie der ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin) setzt der pU jeweils Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Einmalnadeln und Insulinpen an. Der pU geht für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten im Rahmen eines NPH-Insulins und einer CT von einem 1- bis 3-mal täglichen Verbrauch und bei Einmalnadeln zur Insulinapplikation von einem 1- bis 2-mal täglichen Verbrauch aus. Für die ICT setzt der pU einen entsprechend höheren Verbrauch von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten von 4- bis 6-mal täglich an. Auch für die Einmalnadeln zur Insulinapplikation setzt der pU einen entsprechend höheren Verbrauch von 4- bis 5-mal täglich an. Für das Blutzuckermessgerät und den Insulinpen berücksichtigt der pU eine lineare Abschreibung pauschal über 4 Jahre.

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind grundsätzlich nachvollziehbar [12,23]. Allerdings begründet der pU die angenommene Nutzungsdauer für das Blutzuckermessgerät und den Insulinpen nicht.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 15 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Ertugliflozin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 444,63 €.

Die Jahrestherapiekosten der vom pU dargestellten 5 Kombinationstherapien ohne Humaninsulin beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten der vom pU dargestellten 2 Kombinationstherapien mit Humaninsulin beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel, die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.

### **Fragestellung 1**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Metformin + Glibenclamid (47,90 € bis 183,90 €), Metformin + Glimепirid (65,23 € bis 256,86 €), Metformin + Empagliflozin (693,65 € bis 762,63 €) sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Metformin + Liraglutid (1448,42 € bis 2171,90 €) sind plausibel. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es fehlt eine Kostendarstellung von Metformin + Sitagliptin.

### **Fragestellung 2**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Empagliflozin (693,65 € bis 762,63 €) sind plausibel. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Metformin + Liraglutid (1448,42 € bis 2171,90 €) sind plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.

Es fehlt eine Kostendarstellung von Metformin + Dapagliflozin.

### **Fragestellung 3**

Es fehlt eine Kostendarstellung von Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin und Metformin + Empagliflozin + Liraglutid.

### **Fragestellung 4**

Es fehlt eine Kostendarstellung von Metformin + Empagliflozin + Liraglutid und Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid.

### **Fragestellung 5**

Bei den vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin (628,74 € bis 1459,40 €) sind die Arzneimittelkosten plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.

### **Fragestellung 6**

Es fehlt eine Kostendarstellung von Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin und Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin sowie Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.

### **Fragestellung 7**

Bei den vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin bzw. ICT) in Höhe von 594,25 € bis 1887,85 € sind die Arzneimittelkosten plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.

Es fehlt eine Kostendarstellung von einer Eskalation der Insulintherapie CT + Dulaglutid.

### **Fragestellung 8**

Bei den vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid bzw. ICT) in Höhe von 594,25 € bis 3424,34 € sind die Arzneimittelkosten plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.

Es fehlt eine Kostendarstellung von einer Eskalation der Insulintherapie CT + Dapagliflozin.

## **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass sowohl für Ertugliflozin in der Mono-, Zweifach-, als auch Dreifachtherapie sowie für die Kombination Ertugliflozin und Humaninsulin Leitlinienempfehlungen existieren. Daneben gibt es weitere Faktoren, wie bestehende Regulierungsmechanismen, insbesondere für Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 auf nationaler sowie regionaler Ebene, Disease Management Programme, Arzneimittelvereinbarungen, Selektivverträge oder auch Vereinbarungen von Praxis-besonderheiten, die Einfluss auf das Verordnungsgeschehen nehmen. Der pU verzichtet aufgrund dieser Steuerungsfaktoren und der weiteren zahlreichen Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland auf eine Quantifizierung der Versorgungsanteile. Laut pU ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile erst nach Inverkehrbringen möglich. Der Einsatz wird mehrheitlich im ambulanten Bereich erwartet.

Die vom pU aufgelisteten Kontraindikationen ergeben sich aus der Fachinformation [7].

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

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

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

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 13 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 13: Ertugliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),</li> <li>▪ Metformin + Sitagliptin,</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin,</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
4	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder</li> <li>▪ Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 13: Ertugliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
5	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	Humaninsulin + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
6	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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])	Zusatznutzen nicht belegt
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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])	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  CT: konventionelle Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 14: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Ertugliflozin	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung <sup>b</sup>	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen sind weiterführende Daten erforderlich.
	1 Insulin-naive Erwachsene ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben		
	2 Insulin-naive Erwachsene mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben		
	3 Insulin-naive Erwachsene ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht		
	4 Insulin-naive Erwachsene mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht		
	5 Insulin-naive Erwachsene ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht		
	6 Insulin-naive Erwachsene mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht		
	7 Insulin-erfahrene Erwachsene ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben		
	8 Insulin-erfahrene Erwachsene mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben		
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Ertugliflozin als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			



#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar	
<b>Zu bewertende Therapie</b>							
Ertugliflozin <sup>b</sup>	+ Metformin	Erwachsene ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.	479,12–548,11	0	0	479,12–548,11	Die Angaben sind für Kombinationen ohne Humaninsulin plausibel. Für Kombinationen mit Humaninsulin sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten plausibel, die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.
	+ Glibenclamid		458,03–525,05	0	0	458,03–525,05	
	+ Glimepirid		475,37–598,01	0	0	475,37–598,01	
	+ Humaninsulin		827,37–1268,39	211,51–532,16	0	1038,88–1800,55	
	+ Metformin + Glibenclamid		492,53–628,53	0	0	492,53–628,53	
	+ Metformin + Glimepirid		509,86–701,49	0	0	509,86–701,49	
	+ Metformin + Humaninsulin		861,87–1371,86	211,51–532,16	0	1073,37–1904,02	

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>							
<b>Fragestellung 1</b>							
Metformin	+ Glibenclamid	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden	47,90–183,90	0	0	47,90–183,90	Die Angaben sind plausibel.
	+ Glimepirid		65,23–256,86	0	0	65,23–256,86	
	+ Sitagliptin	Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	keine Angabe				nicht bewertbar
	+ Empagliflozin		693,65–762,63	0	0	693,65–762,63	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation.
	+ Liraglutid		1343,48–2066,96	104,94	0	1448,42–2171,90	
<b>Fragestellung 2</b>							
Metformin	+ Empagliflozin	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden	693,65–762,63	0	0	693,65–762,63	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation.
	+ Liraglutid		1343,48–2066,96	104,94	0	1448,42–2171,90	
	+ Dapagliflozin	Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	keine Angabe				nicht bewertbar

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Fragestellung 3</b>						
Metformin	+ Empagliflozin + Sitagliptin	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	keine Angabe			nicht bewertbar
	+ Empagliflozin + Liraglutid		keine Angabe			
<b>Fragestellung 4</b>						
Metformin	+ Empagliflozin + Liraglutid	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	keine Angabe			nicht bewertbar
	+ Dapagliflozin + Liraglutid		keine Angabe			

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Fragestellung 5</b>						
Humaninsulin + Metformin	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	382,74– 823,76	211,51– 532,16	0	628,74– 1459,40	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.
<b>Fragestellung 6</b>						
Humaninsulin	+ Metformin + Empagliflozin	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	keine Angabe			nicht bewertbar
	+ Metformin + Dapagliflozin		keine Angabe			
	+ Metformin + Liraglutid		keine Angabe			

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Fragestellung 7</b>							
Eskalation der Insulintherapie	CT	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	382,74– 823,76	211,51– 532,16	0	594,25– 1355,92	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.
	CT + Metformin		417,24– 927,24	211,51– 532,16	0	628,74– 1459,40	
	CT + Dulaglutid		keine Angabe				nicht bewertbar
	ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin)		382,74– 765,49	801,71– 1122,36	0	1184,45– 1887,85	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.

Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Fragestellung 8</b>							
Eskalation der Insulintherapie	CT	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	382,74–823,76	211,51–532,16	0	594,25–1355,92	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.
	CT + Metformin		417,24–927,24	211,51–532,16	0	628,74–1459,40	
	CT + Empagliflozin		1041,90–1482,91	211,51–532,16	0	1253,40–2015,07	
	CT + Liraglutid		1691,73–2787,24	316,45–637,10	0	2008,18–3424,34	
	CT + Dapagliflozin		keine Angabe				
	ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin)		382,74–765,49	801,71–1122,36	0	1184,45–1887,85	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Da der G-BA keine separate Fragestellung für Ertugliflozin als Monotherapie benannt hat, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, werden die Kosten für die Monotherapie hier nicht dargestellt und bewertet.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensivierte konventionelle Therapie; NPH: Neutralen-Protamin-Hagedorn; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>							

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die nachfolgend beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle in diesem Dossier dargestellten Anwendungsgebiete.*

*In der Fach- und Gebrauchsinformation von STEGLATRO® werden keine über für orale Antidiabetika der Wirkstoffklasse der Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (SGLT2)-Hemmer hinausgehenden Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt.*

*Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.*

*Detaillierte Informationen zur Anwendung, Dosierung und Einnahme, zu Wechselwirkungen und Warnhinweisen sowie zur Anwendung bei bestimmten Patientengruppen sind der Fach-information von STEGLATRO® zu entnehmen und werden im Folgenden zusammengefasst. Weitere Informationen siehe auch Abschnitt 3.4 in Modul 3 A.*

##### **Dosierung**

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

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

*Bei Patienten mit einer Hypovolämie wird empfohlen, diese vor Beginn der Behandlung mit Ertugliflozin entsprechend zu korrigieren.*

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

##### **Art der Anwendung**

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

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*

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

#### Allgemeines

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

#### Hypotonie/Hypovolämie

*Ertugliflozin verursacht eine osmotische Diurese, die zu einem intravaskulären Volumenmangel führen kann. Demzufolge kann eine symptomatische Hypotonie nach Beginn der Behandlung mit STEGLATRO® insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [e-GFR] unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatinin-Clearance [CrCl] unter 60 ml/min), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei Patienten, die Diuretika einnehmen, oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit STEGLATRO® sollte der Volumenstatus überprüft und, sofern angezeigt, korrigiert werden. Die Patienten sind auf entsprechende Anzeichen und Symptome einer Hypotonie/Hypovolämie nach Therapiebeginn zu überwachen.*

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

*Im Fall von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird empfohlen, die Patienten, die Ertugliflozin erhalten, sorgfältig hinsichtlich ihres Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Laboruntersuchungen einschließlich Bestimmung des Hämatokriten) und ihrer Elektrolytwerte zu überwachen. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin sollte in Betracht gezogen werden bis der Flüssigkeitsverlust korrigiert wurde.*

#### Diabetische Ketoazidose (DKA)

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

*Das Risiko einer DKA muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen,*



*Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.*

*Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Ertugliflozin sofort abzusetzen.*

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

*Vor Beginn einer Behandlung mit Ertugliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.*

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

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

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-1 Diabetes ist bisher nicht belegt und Ertugliflozin sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1 Diabetes angewendet werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1 Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.*

#### Amputationen der unteren Gliedmaßen

*Im Rahmen der Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Endpunkte (cardiovascular outcome) VERTIS-CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy an Safety, CardioVascular), einer Studie bei Patienten mit T2DM und bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, wurden hinsichtlich nicht-traumatischer*

*Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) mit einer Inzidenz von 2,0 % (0,57 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), 2,1 % (0,60 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) bzw. 1,6 % (0,47 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) für die Ertugliflozin 5 mg-, Ertugliflozin 15 mg- bzw. Placebogruppen beobachtet. Die Ereignisraten für Amputationen der unteren Gliedmaßen waren 0,75 bzw. 0,96 versus 0,74 Ereignisse pro 100 Patientenjahre für Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg versus Placebo. Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) ist in klinischen Langzeitstudien bei Patienten mit T2DM mit SGLT2-Inhibitoren beobachtet worden. Es ist nicht bekannt, ob dies einen Klasseneffekt darstellt. Daher ist es wichtig Patienten mit Diabetes eine routinemäßige vorbeugende Fußpflege zu empfehlen.*

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

#### Hypoglykämie bei gemeinsamer Anwendung mit Insulin und Insulin-Sekretagoga

*Ertugliflozin kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen, wenn es gemeinsam mit Insulin und/oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird, da diese bekanntlich Hypoglykämien verursachen. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit Ertugliflozin notwendig sein die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu minimieren.*

#### Genitale Pilzinfektionen

*Ertugliflozin erhöht das Risiko für genitale Pilzinfektionen. In klinischen Studien mit SGLT-2-Inhibitoren kam es bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und bei Männern ohne Beschneidung mit höherer Wahrscheinlichkeit zu genitalen Pilzinfektionen. Diese Patienten sollten entsprechend überwacht und ggf. behandelt werden.*

#### Harnwegsinfektionen

*Die Glucoseausscheidung über den Urin kann mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen einhergehen. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.*

### Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

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

*Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist STEGLATRO® abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.*

### Ältere Patienten

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

### Herzinsuffizienz

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

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### Diuretika

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

##### Insulin und Insulin-Sekretagoga

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

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin*

*Ertugliflozin wird hauptsächlich mittels Metabolisierung durch die Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 und UGT2B7 ausgeschieden.*

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

*Die mehrfache Gabe von Rifampicin (ein UGT- und Cytochrom P450 (CYP)-Induktor) führt zu einer Reduktion der AUC und  $C_{max}$  von Ertugliflozin um 39 % bzw. 15 %. Diese Reduktion der Exposition wird als klinisch nicht relevant erachtet, sodass keine Dosisanpassung empfohlen wird. Ein klinisch relevanter Einfluss durch andere Enzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.*

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

#### Wirkungen von Ertugliflozin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

*Die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Ertugliflozin führte zu einem Anstieg der Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) und  $C_{max}$  von Simvastatin um 24 % bzw. 19 % und zu einem Anstieg der AUC und  $C_{max}$  von Simvastatinsäure um 30 % bzw. 16 %. Der Mechanismus für den leichten Anstieg von Simvastatin und Simvastatinsäure ist nicht bekannt und wird nicht durch eine Hemmung des Organo-Anion-Transporters (OATP) durch Ertugliflozin verursacht. Diese Anstiege werden als klinisch nicht relevant erachtet.*

### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### *Schwangerschaft*

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

### *Stillzeit*

*Es ist nicht bekannt, ob Ertugliflozin in die Muttermilch übergeht, oder Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder oder auf die Milchbildung hat. Ertugliflozin geht in die Milch von laktierenden Ratten über und hatte Auswirkungen auf deren Nachkommen. Bei juvenilen Ratten wurden pharmakologisch vermittelte Auswirkungen beobachtet. Da die Reifung der Nieren beim Menschen in der Gebärmutter und während der ersten 2 Lebensjahre bei möglicher Exposition durch das Stillen stattfindet, kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. STEGLATRO® sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.*

### *Fertilität*

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

### *Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen*

*Ertugliflozin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Anwendung von STEGLATRO® in Kombination mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum das Risiko für eine Hypoglykämie besteht und das Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie wie z. B. orthostatischer Schwindel erhöht ist.*

### *Pharmakovigilanzsystem*

*MSD stellt sicher, dass das Pharmakovigilanz-System vor Produkteinführung und während der Vermarktung des Produkts funktionsfähig ist.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes: Umsetzung der Durchführungsbeschlüsse der EU [online]. 2017 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/m-r/metformin.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html)
4. Hollander P, Hill J, Johnson J et al. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Current medical research and opinion* 2019; 35(8): 1335-1343. <https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2019.1583450>.
5. Hollander P, Liu J, Hill J et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: the VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther* 2018; 9(1): 193-207. <https://dx.doi.org/10.1007/s13300-017-0354-4>.
6. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425-1435. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
7. Merck Sharp Dohme. Fachinformation STEGLATRO, Stand: 2021. 2021.
8. Aristo Pharma. Fachinformation Glimepirid Aristo, Stand: März 2019. 2019.
9. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL); Typ-2-Diabetes; Teilpublikation der Langfassung [online]. 2021 [Zugriff: 02.02.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf>.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gem. §13: Diabetes mellitus Typ 2) [online]. 2020 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4373/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_D-511\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4373/2020-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-511_BAnz.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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)) [online]. 2019 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: [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).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4965/2021-08-05\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4965/2021-08-05_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597.pdf).
13. Merck Sharp Dohme. Patientenzahlen. 2021.
14. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(7): 1243-1252. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2016.1168291>.
15. AbZ Pharma. Fachinformation Gliben-CT, Stand: Juli 2018. 2018.
16. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Empagliflozin, Stand: Juli 2021. 2021.
17. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Liraglutid, Stand: Februar 2021. 2021.
18. Heumann Pharma. Fachinformation Metformin, Stand: November 2019. 2019.
19. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Insuman Basal Insuman Basal SoloStar, Stand: Juli 2020. 2020.
20. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Insuman Comb 50, Stand: Juli 2020. 2020.
21. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Insuman Rapid Patrone Insuman Rapid SoloStar, Stand: Juli 2020. 2020.
22. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).

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



## Anhang A Suchstrategien

### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
ertugliflozin OR MK-8835

### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
ertugliflozin* OR MK-8835 OR MK8835

### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
ertugliflozin OR MK-8835 OR MK8835 OR MK 8835 OR PF 04971729

## Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kerner, Wolfgang	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?