

IQWiG-Berichte – Nr. 657

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

Dossierbewertung

Auftrag: A18-31
Version: 1.1
Stand: 06.09.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.05.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-31

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Susanne Haag
- Ulrich Grouven
- Florina Michaela Kerekes
- Vjollcë Olluri
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ertugliflozin, Sitagliptin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Ertugliflozin, Sitagliptin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	3
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	8
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	9
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	9
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	10
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	10
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	12
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	12
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	12
2.7.2.3.2 Studienpool	14
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	15
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	15
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	15
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	16

2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	16
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	17
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	17
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	17
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	17
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	17
3	Kosten der Therapie	18
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	18
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	18
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	18
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	22
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten.....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	24
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	25
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	26
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	26
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
5	Literatur	38

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin/Sitagliptin	4
Tabelle 3: Ertugliflozin/Sitagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin/Sitagliptin	6
Tabelle 5: Ertugliflozin/Sitagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 6: Operationalisierung der Zielpopulation und Anzahl der Patientinnen und Patienten je Kombinationstherapie (hochgerechnet für Deutschland)	20
Tabelle 7: Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestimmten eGFR-Werten	21
Tabelle 8: Ertugliflozin/Sitagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGLT-2	Sodium-Glucose-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/Sitagliptin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 09.05.2018 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 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]).

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.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 06.09.2018 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 10.08.2018. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Im Vergleich zu Version 1.0 wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis eigener Berechnungen korrigiert.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ertugliflozin/Sitagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 09.05.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin (Ertugliflozin/Sitagliptin) zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle

- bei Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Ertugliflozin/Sitagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Darüber hinaus ist Ertugliflozin/Sitagliptin für Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden, zugelassen. Dieses Anwendungsgebiet ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da Ertugliflozin derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar ist.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin/Sitagliptin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^b .	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Ertugliflozin ist derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit einer Ertugliflozin-Monotherapie als Therapiesituation nicht relevant.</p> <p>c: Empagliflozin bzw. Liraglutid wurden nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß den Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin (EMPAREG Outcome-Studie) bzw. Liraglutid (Studie LEADER) operationalisiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

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 (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Der pU legt keine RCTs vor, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Durch seine Informationsbeschaffung nach Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert der pU die Studie VERTIS SITA 2. In dieser wird eine Teilpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebietes untersucht (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Metformin und Sitagliptin nicht ausreichend kontrolliert werden können). Ausgehend von dieser Studie sucht der pU nach geeigneten RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Sitagliptin plus Metformin, identifiziert jedoch keine relevante Studie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Ertugliflozin/Sitagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Ertugliflozin ist derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit einer Ertugliflozin-Monotherapie als Therapiesituation nicht relevant.</p> <p>c: Empagliflozin bzw. Liraglutid wurden nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß den Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin (EMPAREG Outcome-Studie) bzw. Liraglutid (Studie LEADER) operationalisiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin (Ertugliflozin/Sitagliptin) zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle

- bei Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Ertugliflozin/Sitagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Darüber hinaus ist Ertugliflozin/Sitagliptin für Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden, zugelassen. Dieses Anwendungsgebiet ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da Ertugliflozin derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar ist.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ertugliflozin/Sitagliptin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Ertugliflozin ist derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit einer Ertugliflozin-Monotherapie als Therapiesituation nicht relevant.</p> <p>c: Empagliflozin bzw. Liraglutid wurden nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß den Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin (EMPAREG Outcome-Studie [3]) bzw. Liraglutid (Studie LEADER [4]) operationalisiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt dem G-BA und wählt aus den festgelegten Therapieoptionen die Kombination Humaninsulin + Metformin sowie Humaninsulin als Monotherapie. Darüber hinaus benennt der pU die Kombination Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin als eine weitere Option der Vergleichstherapie. Dieser Abweichung von der Festlegung des G-BA wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

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 (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ertugliflozin/Sitagliptin (Stand zum 15.02.2018)
- bibliografische Recherche zu Ertugliflozin/Sitagliptin (letzte Suche am 02.03.2018)
- Suche in Studienregistern zu Ertugliflozin/Sitagliptin (letzte Suche am 02.03.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.03.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.03.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ertugliflozin/Sitagliptin (letzte Suche am 22.05.2018)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Durch seine Informationsbeschaffung nach Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert der pU die Studie VERTIS SITA 2 [5]. In dieser wird eine Teilpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebietes untersucht (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Metformin und Sitagliptin nicht ausreichend kontrolliert werden können). Ausgehend von dieser Studie sucht der pU nach geeigneten RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkompator Sitagliptin plus Metformin, identifiziert jedoch keine relevante Studie.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ertugliflozin/Sitagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Ertugliflozin ist derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit einer Ertugliflozin-Monotherapie als Therapiesituation nicht relevant.</p> <p>c: Empagliflozin bzw. Liraglutid wurden nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß den Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin (EMPAREG Outcome-Studie [3]) bzw. Liraglutid (Studie LEADER [4]) operationalisiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Ein Zusatznutzen von Ertugliflozin/Sitagliptin im untersuchten Anwendungsgebiet ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der trotz des Fehlens geeigneter Daten einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ oder
- Humaninsulin + Liraglutid¹ oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Der pU folgt dem G-BA und wählt aus den festgelegten Therapieoptionen die Kombination Humaninsulin + Metformin sowie Humaninsulin als Monotherapie. Darüber hinaus benennt der pU die Kombination Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin als eine weitere Option der Vergleichstherapie. Der pU begründet die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Dabei bezieht er sich auf eine selbst durchgeführte Analyse basierend auf Verordnungszahlen einer etwa 1-prozentigen Stichprobe von gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland. Der pU greift dabei auf die Daten der IMS Disease-Analyzer Patientendatenbank zurück [6]. Aus diesen Daten leitet der pU ab, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten (59,1 %) aus dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin bei einem Therapiewechsel auf Insulin zusätzlich eine Therapie mit Metformin und Sitagliptin erhalten (bzw. fortführen). Die gelebte ärztliche Praxis in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bestätige daher, dass sich Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin in der praktischen Anwendung bewährt habe (und nicht Humaninsulin + Metformin).

Der Begründung des pU zur Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin um Sitagliptin wird nicht gefolgt. Der pU legt lediglich Verordnungsdaten vor, die für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant sind. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft nach Maßstäben zu

¹ Empagliflozin bzw. Liraglutid wurden nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß den Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin (EMPAREG Outcome-Studie [3]) bzw. Liraglutid (Studie LEADER [4]) operationalisiert.

bestimmen, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Sie muss dabei eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat [1]. Der pU verweist zwar darauf, dass für jeden einzelnen Kombinationspartner (Humaninsulin, Metformin und Sitagliptin) jeweils Endpunktstudien vorliegen, dies ist für die Bestimmung einer Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht maßgeblich. Überdies zeigt sich für die Einzelkomponente Sitagliptin gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“) insgesamt auch ein Nachteil (für den Endpunkt Retinopathien [7]).

Davon unabhängig legt der pU in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der von ihm zusätzlich definierten Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin) vor.

Zusammenfassend wird die vorliegende Nutzenbewertung gegenüber der vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin (mit oder ohne Metformin und / oder Sulfonylharnstoff) zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und einem der in der festen Kombination aus Ertugliflozin/Sitagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen, die der pU jedoch um die Therapieoption Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin erweitert.

Der Fragestellung des pU wird mit Einschränkungen gefolgt. Die Abweichungen werden anhand der vom pU definierten Einschlusskriterien nachfolgend beschrieben.

Einschlusskriterien

Patientenpopulation

Der pU unterteilt die Population im Anwendungsgebiet nach der Art der Vortherapie wie folgt:

- Patientengruppe A1: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken
- Patientengruppe A2: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken
- Patientengruppe A3: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken

Der Aufteilung in verschiedene Patientengruppen wird nicht gefolgt, da sich diese Aufteilung nicht zwingend aus dem Anwendungsgebiet ergibt und für die Bewertung nicht notwendig ist. Zudem hat der pU für keine der 3 Patientengruppen geeignete Daten vorgelegt.

Intervention

Entsprechend der Patientengruppen unterscheidet der pU nachfolgend auch die Intervention wie folgt:

- Intervention für Patientengruppe A1: (Metformin +) Ertugliflozin + Sitagliptin
- Intervention für Patientengruppe A2: (Sulfonylharnstoff +) Ertugliflozin + Sitagliptin
- Intervention für Patientengruppe A3: (Metformin + Sulfonylharnstoff +) Ertugliflozin + Sitagliptin

Da der Aufteilung in 3 Patientengruppen nicht gefolgt wird (siehe oben), ist auch die nachfolgende Aufteilung der Intervention nicht notwendig. Die Anwendung von Ertugliflozin/Sitagliptin muss gemäß Fachinformation erfolgen [8].

Vergleichstherapie

Der Erweiterung der Vergleichstherapie um die Therapieoption Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

Endpunkte

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da der pU für die vorliegende Bewertung keine Daten vorgelegt hat, wird die Patientenrelevanz der vom pU benannten Endpunkte nicht kommentiert.

Weitere Aspekte der Fragestellung

Darüber hinaus soll die Bewertung auf Basis von RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen erfolgen. Diese Einschlusskriterien sind sachgerecht.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante Studie für die vorliegende Nutzenbewertung.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Ertugliflozin/Sitagliptin gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Sitagliptin (als Teil des Brückenkomparators Sitagliptin plus Metformin) durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (als Teil des Brückenkomparators Sitagliptin plus Metformin) durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Ertugliflozin/Sitagliptin findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab neben der vom pU identifizierten Studie VERTIS SITA 2 keine zusätzlich relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU selbst in seinem Dossier keinen indirekten Vergleich vorlegt.

Weitere Untersuchungen

Der pU führt keine separate Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch. Er stellt die Studie VERTIS SITA 2 ergänzend dar, diese hat er über die Informationsbeschaffung zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin keine RCTs, die einen direkten oder indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht hätten.

Eine Informationsbeschaffung nach nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie nach weiteren Untersuchungen führt der pU nicht durch. Dennoch legt er unter weitere Untersuchungen (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3) die Studie VERTIS SITA 2 vor, die er im Rahmen seiner Informationsbeschaffung nach Studien für den indirekten Vergleich identifiziert hat. Der pU führt aus, dass er die Ergebnisse der Studie VERTIS SITA 2 vorlegt, um den medizinischen Nutzen von Ertugliflozin/Sitagliptin für Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Metformin und Sitagliptin nicht ausreichend kontrolliert werden können (entspricht der Patientengruppe A1 des pU), darzustellen.

Die Studie liefert keine vergleichenden Daten zwischen Ertugliflozin/Sitagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Studie VERTIS SITA 2

Die Studie VERTIS SITA 2 ist eine randomisierte placebokontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung (≥ 1500 mg/Tag) und Sitagliptin (100 mg/Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, und die in der Einschlussphase einen HbA1c-Wert von $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,5\%$ aufwiesen. Die 464 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, davon 156 in den Arm mit einer niedrigen Ertugliflozin-Dosierung (5 mg, 1 Tablette täglich), 155 in den Arm mit einer hohen Ertugliflozin-Dosierung (15 mg, 1 Tablette täglich) und 153 Patienten in den Placeboarm. Die Behandlung mit Sitagliptin und einer stabilen Metformin-Dosierung wurde in allen Studienarmen fortgeführt. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen.

Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens

Der pU selbst verweist darauf, dass keine relevanten Studien für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Dennoch hält der pU es für möglich, für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin einen Hinweis

auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu einer Umstellung auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (Insulinbehandlung ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) abzuleiten. So würden Ergebnisse der VERTIS SITA 2-Studie zeigen, dass eine Hinzugabe von Ertugliflozin gegenüber einer Placebo-Gabe zu einer Reduktion des Körpergewichts sowie zu einer deutlichen Senkung des Blutdrucks führe. Diese (nach Einschätzung des pU positiven) Effekte seien von Insulin nicht bekannt. Zudem sei ein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko weder für Sitagliptin noch für Ertugliflozin zu erwarten – Hypoglykämien seien jedoch eine bekannte Nebenwirkung von Insulin. Ebenfalls sei evident, dass der Therapieaufwand einer oralen Kombinationstherapie erheblich geringer sei als mit einer insulinbasierten Therapie. Für Sitagliptin sei zudem die kardiovaskuläre Sicherheit in der TECOS-Studie [9] belegt worden und die Effekte von Ertugliflozin auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität würden gegenwärtig in der VERTIS CV-Studie untersucht [10], deren Ergebnisse Ende 2019 erwartet würden. Demgegenüber seien lediglich milde und moderate Genitalmykosen als Nachteil einer Behandlung mit Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin zu erwarten.

Wie der pU selbst feststellt, legt er keine geeigneten Daten vor, die einen Vergleich von Ertugliflozin/Sitagliptin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Er stützt seine Überlegungen zum Zusatznutzen lediglich auf theoretische Vorteile, die eine Behandlung mit Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Umstellung auf eine Insulintherapie (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) haben könnte. Dem Vorgehen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens wird nicht gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine randomisierten kontrollierten Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin herangezogen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die im Abschnitt weitere Untersuchungen vorgelegte Studie VERTIS SITA 2 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Die Angaben des pU zu den

Ergebnissen der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen werden aus diesem Grund nicht kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU legt dar, dass er keine Studien identifiziert hat, die einen direkten oder indirekten Vergleich von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht hätten – auch nicht gegenüber der von ihm zusätzlich herangezogenen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin). Der pU zieht jedoch die VERTIS SITA 2-Studie heran. Aus seiner Sicht belege diese Studie, dass die Hinzugabe von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo das Körpergewicht bzw. den systolischen Blutdruck senkt und „im Allgemeinen gut verträglich“ ist.

Die vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Die Angaben des pU werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU führt aus, dass keine Studien zum direkten Vergleich von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen – auch nicht gegenüber der von ihm zusätzlich herangezogenen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin). Dennoch leitet der pU für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Er stützt seine Überlegungen zum Zusatznutzen dabei jedoch lediglich auf theoretische Vorteile, die eine Behandlung mit Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Umstellung auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (hier: Insulinbehandlung ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) haben könnte (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine ausführliche Begründung ist Abschnitt 2.7.2.3.2 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Auf eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte wird verzichtet, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Ertugliflozin/Sitagliptin wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet

- bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Ertugliflozin/Sitagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann sowie
- bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden [8].

Da Ertugliflozin als Monopräparat in Deutschland nicht im Verkehr ist, werden Patientinnen und Patienten, die bereits mit einer losen Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin behandelt werden, im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung nicht berücksichtigt.

Der G-BA schränkt die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten ein, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind. Es werden weiterhin differenzierte Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe mit oder ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (siehe Abschnitt 2.2) gemacht. Angaben zur Anzahl an Patientinnen und Patienten in dieser Patientengruppe fehlen im Dossier.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf zur Erreichung der Therapieziele Blutzuckersenkung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme und verweist auf therapeutische Vorteile von Ertugliflozin/Sitagliptin.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU legt eine IQVIA-Disease-Analyzer-Studie [11] für die Einschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zugrunde.

Die Datenbank des Unternehmens IQVIA greift auf Patientenakten aus einem Panel von Praxen niedergelassener Ärzte in Deutschland zurück. Im Rahmen dieser Analyse wurden die Daten aus 393 Praxen mit 485 Ärzten (Allgemeinmediziner, Praktiker, hausärztlich tätige

Internisten, Diabetologen) mit kontinuierlicher (monatlicher) Datenlieferung im Zeitraum 01/2016 bis 06/2017 eingeschlossen. Für die Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation wurden Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose E11 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10 (ICD-10) und / oder einer Verordnung eines oralen Antidiabetikums (OAD) oder Glucagon-Like-Peptide-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten berücksichtigt. Unter Verwendung eines Hochrechnungsfaktors von 89,4 (Verhältnis der 485 Ärzte der Stichprobe zur Gesamtzahl von 53 254 Ärzten 2016 in Deutschland und Berücksichtigung von Ärztehopping) ermittelt der pU eine Gesamtzahl von 6 265 191 diagnostizierter gesetzlich versicherter Typ-2-Diabetiker in Deutschland. Dies entspricht einer 12-Monats-Prävalenz von 7,56 %, vergleichbar mit 7,66 % in der Publikation von Goffrier et al. (2017) [12].

Des Weiteren wurden Daten zu Verordnungen verschiedener Antidiabetika im Auswertungszeitraum (07/2016 bis 06/2017) analysiert. Zusätzlich wurden Verordnungsdaten aus dem Vorzeitraum von 01/2016 bis 06/2016 zur Berechnung der Therapieepisoden mitberücksichtigt, da die Verordnungsreichweite in den Auswertungszeitraum hineinreichen kann.

Der pU differenziert die Zielpopulation in folgende 3 Untergruppen und operationalisiert diese über die in Klammern stehenden Kombinationstherapien (siehe Tabelle 6):

- Patientengruppe A1: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Operationalisierung des pU: Metformin + Sitagliptin + OAD oder GLP-1-Rezeptoragonisten oder Insulin)
- Patientengruppe A2: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Operationalisierung des pU: Sulfonylharnstoff + Sitagliptin + OAD oder GLP-1-Rezeptoragonisten oder Insulin)
- Patientengruppe A3: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Operationalisierung des pU: Metformin + Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + OAD oder GLP-1-Rezeptoragonisten oder Insulin)

Für die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einer Therapie war laut pU die Therapie mit der längsten Verordnungsdauer maßgeblich. Für OAD erfolgte die Berechnung der Verordnungsdauer unter Berücksichtigung der medianen Verordnungsdauer auf Produktebene. Für Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten und Insuline wurde die Verordnungsreichweite (Abstand zur nächsten Folgeverordnung) auf Patientenebene ermittelt. Des Weiteren wurde die Verordnungsdauer der aktuellsten Verordnung pro Patientin bzw. Patient über die maximale Verordnungsdauer pro Patientin bzw. Patient ergänzt. Für die Patientengruppe mit nur einer Verordnung (ohne Folgeverordnung im Analysezeitraum) wurde der Median der Verordnungsdauer auf Produktebene

verwendet. Für die GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid, Lixisenatid, Exenatid LAR, Albiglutid und Dulaglutid wurden zusätzlich spezifisch definierte Tagesdosen berücksichtigt.

Tabelle 6: Operationalisierung der Zielpopulation und Anzahl der Patientinnen und Patienten je Kombinationstherapie (hochgerechnet für Deutschland)

Antidiabetikum	Gruppe A1^a Metformin + Sitagliptin + einer der folgenden Wirkstoffe	Gruppe A2^a Sulfonylharnstoff + Sitagliptin + einer der folgenden Wirkstoffe	Gruppe A3^a Metformin + Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + einer der folgenden Wirkstoffe
A10BB Sulfonylharnstoffe	0	-	-
A10BD05 Metformin/Pioglitazon	89	-	0
A10BD15 Metformin/ Dapagliflozin	1519	-	179
A10BF Alpha- Glukosidasehemmer	2056	179	626
A10BG Thiazolidindione	179	0	89
A10BJ GLP-1- Rezeptoragonisten	3933	89	447
A10BK SGLT2-Inhibitoren	36 467	1519	3933
A10BX andere Antidiabetika, exkl. Insuline	1788	0	0
Zwischensumme Antidiabetika exkl. Insuline	46 031^b	1787^b	5274^b
A10A Insuline und Analoga	150 067	5005	11 172
Summe	196 098	6792	16 446
a: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; nicht um die Nierenfunktion korrigiert			
b: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU			
GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2			

Dementsprechend ergibt sich eine Anzahl von 219 336 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation vor Abzug der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung.

Des Weiteren berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Er zeigt auf, dass gemäß der Fachinformation die Anwendung von Ertugliflozin/Sitagliptin nur bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 60 ml/min/1,73 m² empfohlen ist. Für die Patientengruppe, die bereits mit Ertugliflozin/Sitagliptin behandelt wird und die eine eGFR von anhaltend unter 45 ml/min/1,73 m² aufweist, sollte die Therapie abgebrochen werden [8]. Auf Basis der Angaben der Patientinnen und Patienten in der Datenbank mit einer eGFR-Messung ermittelt

der pU die jeweiligen Anteile der Patientengruppe mit einem eGFR-Messwert von ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder unter 45 ml/min/1,73 m². Er stellt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mithilfe einer Spanne dar, je nachdem ob nur neue oder alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation berücksichtigt werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestimmten eGFR-Werten

eGFR	1. Gruppe ^a	2. Gruppe ^a	3. Gruppe ^a
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	84,6 %	54,8 %	87,6 %
≥ 45 ml/min/1,73 m ²	95,7 %	77,4 %	93,4 %
a: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate			

Somit berechnet der pU eine Anzahl von 184 028 bis 208 284 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU beschreibt die wesentlichen Schritte der durchgeführten Sekundärdatenanalyse. Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Bei dem vom pU gewählten Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation bleiben inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [13].

Die Unklarheiten betreffen unter anderem folgende Punkte:

- Die Hochrechnung der Ärztinnen und Ärzte wurde vom pU beschrieben, ist aber inhaltlich nicht eindeutig nachvollziehbar. Beispielsweise ist es nicht nachvollziehbar, wie der Faktor für das Ärztehopping bestimmt wurde. Des Weiteren fehlen Angaben zur Zusammensetzung der Stichprobe (z. B. Charakteristika der Ärzte sowie derer Patientinnen und Patienten), sodass die Repräsentativität nicht abschließend beurteilt werden kann.
- Die Methodik zur Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einer Therapiegruppe ist nicht vollständig nachvollziehbar. Beispielsweise ist es unklar, ob für DPP-4-Inhibitoren die Verordnungsdauer über den Median auf Produktebene oder über den Abstand zur nächsten Folgeverordnung auf Patientenebene berechnet wird.
- Es ist unklar, warum der pU insulinbasierte Kombinationen berücksichtigt. Dies führt zu einer Überschätzung.
- Der pU verwendet für die Abgrenzung der Patientengruppe mit Nierenfunktionsstörungen eine Spanne, je nachdem ob nur neue oder alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation berücksichtigt werden. Da Ertugliflozin/Sitagliptin neu auf dem Markt ist, kann davon ausgegangen werden, dass Ertugliflozin/Sitagliptin nur verschrieben wird, wenn

eine eGFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m² vorliegt und somit die vom pU berechnete Untergrenze für den Anteil der Patientengruppe mit Nierenfunktionsstörung anzuwenden ist.

Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation stellen in der Gesamtschau eine Überschätzung dar, da der pU auch insulinbasierte Kombinationen berücksichtigt. Bei Nichtberücksichtigung der insulinbasierten Kombinationen sowie nach Abzug der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (eGFR von < 60 ml/min/1,73 m²) ergibt sich auf Grundlage der Angaben im Modul 3 A eine Anzahl von 44 542 Patientinnen und Patienten (exklusive 8550 Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eGFR von < 60 ml/min/1,73 m²) in der GKV-Zielpopulation.

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Gemäß der Fachinformation wird Ertugliflozin/Sitagliptin in Kombination mit Metformin und / oder Sulfonylharnstoff angewendet [8]. Der pU operationalisiert die zu bewertende Therapie wie folgt:

- Metformin + Ertugliflozin/Sitagliptin oder
- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Ertugliflozin/Sitagliptin oder
- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Ertugliflozin/Sitagliptin

Diese Operationalisierung der zu bewertenden Therapie ist nachvollziehbar und plausibel.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Humaninsulin + Metformin oder

- Humaninsulin + Empagliflozin (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin + Liraglutid (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Der pU berücksichtigt zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien noch folgende Kombinationstherapien:

- Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin
- Humaninsulin + Sitagliptin/Metformin (Fixkombination)

Die vom pU zusätzlich dargestellten Kombinationstherapien werden nicht berücksichtigt, da sie den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht entsprechen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen im Wesentlichen den Fachinformationen [8,14-20]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [8,14-20].

3.2.3 Kosten

Der pU gibt die Kosten für Ertugliflozin/Sitagliptin korrekt gemäß der Lauer-Taxe vom Stand 15.05.2018 (28 Tabletten Packung) bzw. 01.06.2018 (98 Tabletten Packung) wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2018 wieder.

Bei den Angaben der Kosten für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Anwendung des Wirkstoffs Humaninsulin setzt der pU zusätzlich notwendige GKV-Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln an. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar.

Des Weiteren setzt der pU Kosten für ein Blutzuckermessgerät an. Die Kosten für das wirtschaftlichste Blutzuckermessgerät betragen laut pU 12,00 € gemäß der Lauer-Taxe vom Stand 01.03.2018 und sollen über 4 Jahre abgeschrieben werden.

Für die Anwendung von Liraglutid setzt er Kosten für Einmalnadeln an. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin die Kosten für Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.

Aus der Fachinformation von Ertugliflozin/Sitagliptin [8] und Metformin [15] ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zur Kontrolle der Nierenfunktion, die vom pU unberücksichtigt bleiben. Aus der Fachinformation von Glimepirid [18,19] ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zur Kontrolle der Leberfunktion und des Blutbildes, die vom pU unberücksichtigt bleiben.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 10 in Abschnitt 4.3.

Die Jahrestherapiekosten der zu bewertenden Therapie beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten der zu bewertenden Therapie sind, trotz der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei Metformin, Glimepirid und Glibenclamid, in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese sind trotz der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei Metformin in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass er vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente wie Disease-Management-Programmen, Arzneimittelvereinbarungen und Selektivverträgen keine Prognose über den Versorgungsanteil treffen kann.

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation von Ertugliflozin/Sitagliptin [8] lediglich eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen die enthaltenen Wirkstoffe oder der in

Abschnitt 6.1 der Fachinformation benannten Bestandteile besteht. Es ist jedoch auch eine Eingrenzung der Patientinnen und Patienten durch eine Nierenfunktionsstörung und Leberfunktionsstörung zu beachten.

Angaben zur Eingrenzung der GKV-Zielpopulation durch eine Nierenfunktionsstörung gibt der pU bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation an (siehe Abschnitt 3.1.3 in der vorliegenden Dossierbewertung).

Neben Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird gemäß der Fachinformation [8] bei Patientinnen und Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen die Anwendung von Ertugliflozin/Sitagliptin nicht empfohlen. Es finden sich keine Angaben im Dossier zur Größe dieser Patientengruppe.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt, da der pU auch insulinbasierte Kombinationen berücksichtigt. Bei Nichtberücksichtigung der insulinbasierten Kombinationen sowie nach Abzug der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ergibt sich auf Grundlage der Angaben im Modul 3 A eine Anzahl von 44 542 Patientinnen und Patienten (exklusive 8550 Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in der GKV-Zielpopulation. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.

Die Jahrestherapiekosten der zu bewertenden Therapie beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zu bewertenden Therapie sind in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin die Kosten für Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ertugliflozin/Sitagliptin ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt

- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Ertugliflozin/Sitagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Darüber hinaus ist Ertugliflozin/Sitagliptin für Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden, zugelassen. Dieses Anwendungsgebiet ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da Ertugliflozin derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Ertugliflozin/Sitagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^b .	<ul style="list-style-type: none"> Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin^c oder Humaninsulin + Liraglutid^c oder Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Ertugliflozin ist derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit einer Ertugliflozin-Monotherapie als Therapiesituation nicht relevant.</p> <p>c: Empagliflozin bzw. Liraglutid wurden nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß den Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin (EMPAREG Outcome-Studie [3]) bzw. Liraglutid (Studie LEADER [4]) operationalisiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ertugliflozin/Sitagliptin	Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^b	184 028– 208 284	In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt, da der pU auch insulinbasierte Kombinationen berücksichtigt. Bei Nichtberücksichtigung der insulinbasierten Kombinationen sowie nach Abzug der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (eGFR von < 60 ml/min/1,73 m ²) ergibt sich auf Grundlage der Angaben im Modul 3 A eine Anzahl von 44 542 Patientinnen und Patienten (exklusive 8550 Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eGFR von < 60 ml/min/1,73 m ²) in der GKV-Zielpopulation. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation b: Ertugliflozin ist derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit einer Ertugliflozin-Monotherapie als Therapiesituation nicht relevant. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Zu bewertende Therapie				
Ertugliflozin/ Sitagliptin	+ Metformin	Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^d	1180,39–1249,38 ^b	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
	+ Sulfonylharnstoff	Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^d	1176,52–1329,62 ^b	
	+ Metformin + Sulfonylharnstoff	Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^d	1211,01–1433,10 ^b	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin	+ Metformin	Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^d	636,13–1448,45 ^c	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
	+ Empagliflozin ^e	Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^d	1260,57–2003,90 ^c	
	+ Liraglutid ^f	Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^d	1935,38–3246,18 ^c	
	Monotherapie ^g	Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^d	601,64–1344,97 ^c	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU
 b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten.
 c: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten.
 d: Ertugliflozin ist derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit einer Ertugliflozin-Monotherapie als Therapiesituation nicht relevant.
 e: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der EMPA-REG-Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinisch relevanter Durchblutungsstörung.
 f: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der LEADER-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III).
 g: Wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.
 eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 STEGLUJAN® werden keine für orale Antidiabetika der Wirkstoffklasse der SGLT2-Hemmer/DPP-4-Hemmer hinausgehenden Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen 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 Fachinformation von STEGLUJAN® zu entnehmen und werden im Folgenden zusammengefasst. Weitere Informationen siehe auch Abschnitt 3.4 in Modul 3 A.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, welche die Anfangsdosis vertragen, auf 15 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal täglich erhöht werden.

Bei Patienten, die mit Ertugliflozin behandelt werden und auf STEGLUJAN® umgestellt werden, kann die Ertugliflozin-Dosis beibehalten werden.

Wenn STEGLUJAN® 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 STEGLUJAN® entsprechend zu korrigieren.

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

Art der Anwendung

STEGLUJAN® 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 die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

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

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten informiert werden, dass anhaltende starke Bauchschmerzen das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis sein können. Nach Absetzen von Sitagliptin wurde ein Abklingen der Pankreatitis beobachtet (mit oder ohne supportive Behandlung), aber es wurde auch über sehr seltene schwerwiegende Fälle nekrotisierender oder hämorrhagischer Pankreatitis

und/oder Todesfälle berichtet. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sind STEGLUJAN® sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis ist die Therapie mit STEGLUJAN® nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypotonie/Hypovolämie

Ertugliflozin verursacht eine osmotische Diurese, die zu einer intravaskulären Volumenkontraktion führen kann. Demzufolge kann eine symptomatische Hypotonie nach Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN® insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl unter 60 ml/min), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei Patienten, die Diuretika einnehmen, oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN® 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 eGFR. Anstieg des Serumkreatinins und Abnahme der eGFR 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 STEGLUJAN® 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 STEGLUJAN® 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 erhielten. Im Rahmen von klinischen Studien mit Ertugliflozin wurden ebenfalls Fälle berichtet. 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 DKA hin untersucht werden.

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

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit STEGLUJAN® fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit STEGLUJAN® sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine DKA 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 SGLT2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von STEGLUJAN® bei Patienten mit Typ-1 Diabetes ist bisher nicht belegt und STEGLUJAN® 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 SGLT2-Inhibitoren behandelt werden.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin hängt von der Nierenfunktion ab, sodass die 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 STEGLUJAN® wird bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl unter 60 ml/min nicht empfohlen. Bei einer eGFR anhaltend unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl anhaltend unter 45 ml/min sollte die Behandlung mit STEGLUJAN® aufgrund einer verringerten Wirksamkeit abgebrochen werden.

Die Überwachung der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

Vor Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN® und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung.

Häufiger bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl unter 60 ml/min.

Hypoglykämie bei gemeinsamer Anwendung mit Insulin und Insulin-Sekretagoga

Ertugliflozin kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen, wenn es gemeinsam mit Insulin und/oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird, da diese bekanntlich Hypoglykämien verursachen. Bei der Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff wurden Hypoglykämien beobachtet. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit STEGLUJAN® 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 SGLT2-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. Die Inzidenzen für Harnwegsinfektionen unterschieden sich in den Patientengruppen unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,0 % und 4,1 %) sowie der Placebogruppe (3,9 %) nicht nennenswert voneinander. Die meisten Ereignisse waren leicht bis moderat und es wurden keine schwerwiegenden Fälle berichtet. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen schließen Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom ein. Das Auftreten dieser Reaktionen erfolgte innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Behandlung, einigen Berichten zufolge nach der ersten Dosis. Falls ein Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, ist STEGLUJAN® abzusetzen. Andere mögliche Ursachen für das Ereignis sind abzuklären und eine alternative Diabetesbehandlung ist einzuleiten.

Bullöses Pemphigoid

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren einschließlich Sitagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet. Falls ein Verdacht auf bullöses Pemphigoid besteht, ist STEGLUJAN® abzusetzen.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für eine Hypovolämie haben. Patienten über 65 Jahre, die mit Ertugliflozin behandelt wurden, hatten eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie als jüngere Patienten. STEGLUJAN® hat wahrscheinlich bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine geringere Wirksamkeit.

Herzinsuffizienz

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

Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Ertugliflozin fallen Urintests auf Glucose bei mit STEGLUJAN® behandelten Patienten positiv aus. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Einfluss auf den 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

Die Überwachung der Blutzuckerkontrolle mit Hilfe des 1,5-AG Assays wird aufgrund unzuverlässiger Messergebnisse des 1,5-AG Assays bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die SGLT2-Inhibitoren enthalten, nicht empfohlen. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit STEGLUJAN® durchgeführt. Diese Studien wurden jedoch mit Ertugliflozin und Sitagliptin, den in STEGLUJAN® enthaltenen Einzelwirkstoffen, durchgeführt.

Ertugliflozin

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 STEGLUJAN® notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu reduzieren.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin

Ertugliflozin wird hauptsächlich mittels Metabolisierung durch UGT1A9 und UGT2B7 ausgeschieden.

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

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

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

Wirkungen von Ertugliflozin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

Die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Ertugliflozin führte zu einem Anstieg der AUC und C_{max} von Simvastatin um 24 % bzw. 19 % und zu einem Anstieg der AUC und C_{max} von Simvastatinsäure um 30 % bzw. 16 %. Der Mechanismus für den leichten Anstieg von Simvastatin und Simvastatinsäure ist nicht bekannt und wird nicht durch eine Hemmung von OATP durch Ertugliflozin verursacht. Diese Anstiege werden als klinisch nicht relevant erachtet.

Sitagliptin

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Sitagliptin wird vorwiegend unverändert über den Urin eliminiert, seine Metabolisierung spielt eine untergeordnete Rolle. In vitro Studien deuten darauf hin, dass CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, das hauptverantwortliche Enzym für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin ist.

Die Metabolisierung könnte jedoch bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder bei terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder mit terminaler Niereninsuffizienz verändern.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes oder bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass Metformin und Ciclosporin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin haben.

Wirkungen von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

In Arzneimittelwechselwirkungsstudien hatte Sitagliptin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Rosiglitazon, Glibenclamid, Simvastatin, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva.

Digoxin: Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage erhöhte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma-C_{max} stieg um durchschnittlich 18 % an. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die in STEGLUJAN® enthaltenen Einzelwirkstoffe in die Muttermilch übergehen oder ob diese Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder oder auf die Milchbildung haben. Es wurden keine Studien bei laktierenden Tieren mit der in STEGLUJAN® enthaltenen Wirkstoffkombination durchgeführt. Ertugliflozin und Sitagliptin gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Ertugliflozin 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. STEGLUJAN® sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

*Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
STEGLUJAN® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass unter Sitagliptin über Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurde. Zudem sollten die Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Anwendung von STEGLUJAN® 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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
5. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, Amorin G, Johnson J, Hille D et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: the VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(3): 530-540.
6. Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47(10): 617-626.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-44 [online]. 30.09.2016 [Zugriff: 22.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 444). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. MSD. Steglujan Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 16.05.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232-242.
10. Merck Sharp & Dohme. Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in type 2 diabetes mellitus participants with vascular disease, the VERTIS CV study (MK-8835-004): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.05.2018 [Zugriff: 07.06.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.
11. Iqvia. Methodenbeschreibung: Bestimmung der GKV-Zielpopulationen für definierte Sitagliptin Kombinationen. 2017.

12. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland; 2017.
13. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
14. Abz-Pharma. Glibenclamid AbZ Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 15.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Abz-Pharma. Metformin AbZ 500 mg / 850 mg / 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation. 01.2017.
16. Boehringer Ingelheim, Lilly. Jardiance Filmtabletten: Fachinformation. 07.2017.
17. Novo Nordisk. Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation. 07.2017.
18. Ratiopharm. Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten: Fachinformation. 07.2013.
19. Ratiopharm. Glimepirid-ratiopharm 4 mg/6 mg Tabletten: Fachinformation. 02.2014.
20. Sanofi. Insuman Rapid 40 I. E./ml Durchstechflasche, Insuman Rapid 100 I. E./ml Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 29.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Diabetes-Hilfe – Menschen mit Diabetes (DDH-M) e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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