

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

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

#### **Fragestellung**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Ergebnisse**

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

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

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

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

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

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

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

#### *Keine patientenindividuelle Titration von Glimepirid*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.