IQWiG-Berichte – Nr. 1345

Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) –

Addendum zum Auftrag A21-158

Addendum

Auftrag: G22-12
Version: 1.0
Stand: 28.04.2022

Impressum

Herausgeber
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema
Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A21-158

Auftraggeber
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags
12.04.2022

Interne Auftragsnummer
G22-12

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Corinna ten Thoren
- Anja Schwalm
- Lutz Altenhofen

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **iv**
Abkürzungsverzeichnis ..... **v**
1 Hintergrund **1**
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation **2**
2.1 Vorgehen des pU bei der Neuberechnung der Patientenzahlen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens **3**
2.1.1 Bestimmung der Patientenzahlen in den vorgegebenen Fragestellungen ohne Berücksichtigung des Vorliegens einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung 3
2.1.2 Bestimmung der Patientenzahlen in den vorgegebenen Fragestellungen mit Berücksichtigung des Vorliegens einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung 5
2.2 Bewertung des Vorgehens des pU **8**
2.2.1 Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Fragestellungen vor Aufteilung nach dem Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung 8
2.2.2 Zum Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung 8
2.3 Neuberechnung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung einer Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung **10**
3 Literatur **13**
Anhang A Zuordnung der Patientinnen und Patienten mit antidiabetischer Therapie auf Grundlage des Arbeitspapiers des IQWiG zu den Fragestellungen des G-BA in den Beschlüssen zu Dulaglutid, Dapagliflozin und Semaglutid **15**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie ohne Insulin gemäß dem Arbeitspapier des IQWiG 4
Tabelle 2: Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen ohne Berücksichtigung des Vorliegens einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung nach dem Vorgehen des pU. 5
Tabelle 3: Selektionsschritte, Patientenzahlen und Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach dem Vorgehen des pU in Modul 3 E des Dossiers 6
Tabelle 4: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen 7
Tabelle 5: In Dossiers angegebener Anteil der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Risikofaktoren an Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 9
Tabelle 6: Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [4] unter Berücksichtigung einer Spanne von 31,9 % bis 48 % für den Anteil derjenigen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung 11
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Fragestellung b in den Beschlüsse zu Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] und Semaglutid [7] zugeordnet wurden. 15
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Fragestellung c in den Beschlüsse zu Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] und Semaglutid [7] zugeordnet wurde. 16
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Fragestellung d in den Beschlüsse zu Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] und Semaglutid [7] zugeordnet wurde. 16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.04.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-158 (Ertugliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Ertugliflozin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 21.03.2022 [1] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Gemäß Fachinformation [3] wird Ertugliflozin angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung

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

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

- **Fragestellung a1:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- **Fragestellung a2:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- **Fragestellung b1:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.
- **Fragestellung b2:** Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.
- **Fragestellung c1:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.
- **Fragestellung c2:** Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und

Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

- **Fragestellung d1:** Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- **Fragestellung d2:** Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

Der pU hat in Modul 3 des Dossiers [2] Patientenzahlen für 5 abweichende Fragestellungen vorgelegt und dieses Vorgehen damit begründet, dass die Änderung der Fragestellungen durch den G-BA am 25.10.2021 aufgrund der kurzen Zeit zwischen dieser Änderung und dem Datum der Dossiereinreichung nicht umsetzbar gewesen seien. Mit seiner Stellungnahme vom 21.03.2022 [1] hat der pU jetzt die Patientenzahlen für die 8 vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen nachgereicht.

2.1 Vorgehen des pU bei der Neuberechnung der Patientenzahlen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens

2.1.1 Bestimmung der Patientenzahlen in den vorgegebenen Fragestellungen ohne Berücksichtigung des Vorliegens einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung

Der pU bestimmt die Patientenzahlen für die einzelnen Patientengruppen im ersten Schritt ohne Stratifizierung nach dem Merkmal manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und geht somit zunächst von 4 Fragestellungen aus: a (a1 und a2), b (b1 und b2), c (c1 und c2) sowie d (d1 und d2). Im Hinblick auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesen 4 Fragestellungen orientiert er sich an den bisherigen G-BA Beschlüssen zu bereits bewerteten Patientengruppen, bei denen die Patientenzahlen auf dem Arbeitspapier des IQWiG „Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten“ [4] beruhen.

Der pU stützt sich hierbei für die Fragestellungen a, c und d auf die Beschlüsse des G-BA zu den Wirkstoffen Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] und Semaglutid [7]. Die Zuordnung der Fragestellungen zu den in den Beschlüssen formulierten Fragestellungen ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Für die Quantifizierung der Patientinnen und Patienten der Fragestellung b entnimmt der pU Angaben aus dem Arbeitspapier des IQWiG [4]. Es werden entsprechend der Fragestellung Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, 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. Der pU nimmt an, dass für diese Patientinnen und

Patienten eine Therapieeskalation im Rahmen einer Dreifachkombinationstherapie ohne Insulin angezeigt ist. Hierzu entnimmt der pU dem Arbeitspapier des IQWiG folgende Angaben:

Tabelle 1: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie ohne Insulin gemäß dem Arbeitspapier des IQWiG [4]

Wirkstoffkombinationen ohne Insulin	**Anzahl der Patientinnen und Patienten**
Metformin + Sulfonylharnstoff + 1 anderes Antidiabetikum	58 868
Metformin + 2 andere Antidiabetika	20 030
Sulfonylharnstoff + 2 andere Antidiabetika	809
3 andere Antidiabetika	193
Summe	**79 900**
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den 4 Fragestellungen a bis d des pU, d. h. ohne Berücksichtigung des Kriteriums einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung, sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen ohne Berücksichtigung des Vorliegens einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung nach dem Vorgehen des pU.

Frage-stellung	Bezeichnung der Fragestellung sowie bei Fragestellung a, c und d Zuordnung zu der entsprechenden Fragestellung der zugrunde liegenden Beschlüsse zu den Wirkstoffen Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] oder Semaglutid [7]	GKV-Zielpopulation nach dem Vorgehen des pU
a	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben. ⇨ Zuordnung zu Fragestellung b[a] der zugrunde liegenden Beschlüsse	642 000[b]
b	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, 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.	79 900[c]
c	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, 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. ⇨ Zuordnung zu Fragestellung c der zugrunde liegenden Beschlüsse	440 000[b]
d	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben. ⇨ Zuordnung zu Fragestellung d der zugrunde liegenden Beschlüsse	662 000[b]

a. Fragstellung a der zugrunde liegenden Beschlüsse [5-7] bezieht sich auf eine Monotherapie mit dem jeweiligen Wirkstoff. Der G-BA benennt bei Ertugliflozin keine separate Fragestellung für Ertugliflozin als Monotherapie, weil davon ausgegangen wird, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.
b. Angabe beruht auf den Beschlüssen des G-BA zu den Wirkstoffen Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] und Semaglutid [7].
c. Angabe beruht auf dem Arbeitspapier des IQWiG „Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten“ [4]
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Fragestellungen des G-BA in den Beschlüssen zu Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] oder Semaglutid [7] beruht auf dem Arbeitspapier des IQWiG [4]. Anhang A ist die Zuordnung der Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit einem bestimmten antidiabetischen Wirkstoff bzw. einer Wirkstoffkombinationen zu den einzelnen Fragestellungen zu entnehmen.

2.1.2 Bestimmung der Patientenzahlen in den vorgegebenen Fragestellungen mit Berücksichtigung des Vorliegens einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung

Die methodische Vorgehensweise des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung entspricht dem Ansatz, der bereits in Modul 3 E des Dossiers [2] sowie in der Dossierbewertung von Ertugliflozin [8]

ausführlicher beschrieben wurde. Entsprechend erfolgt hier nur eine kurze zusammenfassende Darstellung des Vorgehens des pU:

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung basiert auf einer vom pU beauftragten Auswertung der Datenbank Disease-Analyzer des Unternehmens IQVIA. Die verwendeten Selektionskriterien sind zusammenfassend Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Selektionsschritte, Patientenzahlen und Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach dem Vorgehen des pU in Modul 3 E des Dossiers [2]

Bezeichnung der Population	**Patientenzahl im Datensatz der Datenbank Disease-Analyzer**	**Hochgerechnete Patientenzahl**	**Prozentsatz im Verhältnis zum Ergebnis zuvor**
Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 im Zeitraum 03/2020 bis 02/2021, davon	83 797	7 033 137	–
gesetzlich versichert, davon	77 577	6 511 088	92,6 %
medikamentös behandelt, davon	62 379	5 235 510	80,4 %
mit normaler Nierenfunktion bzw. höchstens mittelschwerer Funktionsstörung (eGFR > 45 ml/min/1,73 m²), davon	53 591	4 602 201	87,9 %
über 40 Jahre alt, davon	52 144	4 477 776	97,3 %
kardiovaskulär vorerkrankt im Zeitraum 03/2018 bis 02/2021	8917	765 697	17,1 %
a. Angabe des pU eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer normalen Nierenfunktion bzw. mit einer höchstens mittelschweren Nierenfunktionsstörung (definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] > 45 ml/min/1,73 m²) greift der pU aufgrund mangelnder Verfügbarkeit von Labordaten in der Datenbank Disease-Analyzer auf die Anteilswerte aus einer US-amerikanischen Kohortenstudie [9] zurück, die bereits in der Dossierbewertung von Ertugliflozin beschrieben wurde [8]. Die Grenze einer eGFR > 45 ml/min/1,73 m² leitet der pU daraus ab, dass die Fachinformation den Beginn einer Behandlung mit Ertugliflozin bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² nicht empfiehlt [3].

Im Weiteren wird entsprechend der Einschlusskriterien der in der Dossierbewertung zu Ertugliflozin [8] beschriebenen Studie VERTIS CV auf Patientinnen und Patienten eingegrenzt, die über 40 Jahre alt sind. Zum Schluss werden kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten selektiert. Die hierbei berücksichtigten kardiovaskulären Vorerkrankungen basieren ebenfalls auf den Selektionskriterien der Studie VERTIS CV. Insgesamt bestimmt der pU somit

einen Anteil von 17,1 % erwachsene Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (siehe Tabelle 3) Auf Grundlage dieses Anteilswertes teilt der pU die Patientinnen und Patienten der 4 Fragestellungen a bis d in die 8 vorgegebenen Fragestellungen auf (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen

Frage-stellung	**Bezeichnung der Fragestellung**	**GKV-Zielpopulation (Angabe des pU)**
a1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	532 218
a2	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.	109 782
b1	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.	66 237
b2	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.	13 663
c1	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.	364 760
c2	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.	75 240
d1	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.	548 798
d2	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	113 202
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

2.2.1 Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Fragestellungen vor Aufteilung nach dem Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung

Das Vorgehen des pU zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach den vorgegebenen Fragestellungen ist überwiegend nachvollziehbar.

Nicht vollständig nachvollziehbar sind allerdings die Patientenzahlen, die der pU für Fragestellung c vor Aufteilung nach dem Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung veranschlagt (rund 440 000 Patientinnen und Patienten, siehe Tabelle 2).

Fragestellung c umfasst Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, 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 – in Abgrenzung zu Fragestellung b – eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

Die vom pU für diese Fragestellung auf Grundlage der Beschlüsse [5-7] angesetzten rund 440 000 Patientinnen und Patienten beinhalten 79 900 Patientinnen und Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie ohne Insulin sowie 2563 Patientinnen und Patienten mit einer Mehrfachkombinationstherapie ohne Insulin (siehe Anhang A Tabelle 8). Diese beiden Patientengruppen sind vor dem Hintergrund, dass in Fragestellung c eine Indikation für eine Insulintherapie vorgegeben ist, zum einen nicht dieser Fragestellung zuzurechnen. Zum anderen wurden die 79 900 Patientinnen und Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie ohne Insulin bereits Fragestellung b zugeordnet.

Somit ergeben sich bei einer Neuberechnung in Fragestellung c auf Grundlage der Beschlüsse [5-7] sowie des Arbeitspapiers des IQWiG [4] insgesamt 357 537 Patientinnen und Patienten (siehe Anhang A Tabelle 8).

Zu dieser Neuberechnung ist anzumerken, dass dadurch zwar die 79 900 Patientinnen und Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie ohne Insulin mit der neuen Fragestellung b umfasst sind, sich die 2563 Patientinnen und Patienten mit einer Mehrfachkombinationstherapie ohne Insulin allerdings keiner der vorgegebenen Fragestellungen zuordnen lassen.

2.2.2 Zum Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung

Der pU selektiert kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten basierend auf den Selektionskriterien (in Bezug auf Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen) der Studie VERTIS CV und bestimmt einen Anteil von 17,1 % erwachsene Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (siehe Tabelle 3).

Wenn die Patientinnen und Patienten der Fragestellung c (357 537 auf Grundlage der Beschlüsse [5-7] sowie des Arbeitspapiers des IQWiG [4], siehe oben) unter Berücksichtigung

der Annahme des pU, dass bei 17,1 % eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt, auf die Fragestellungen c1 und c2 aufgeteilt werden, ergeben sich 296 398 Patientinnen und Patienten in Fragestellung c1 und 61 139 in Fragestellung c2.

In der Dossierbewertung [8] wurde bereits angemerkt, dass sich die vom pU vorgenommene Alterseinschränkung bei der Anteilsbestimmung nicht aus der Fachinformation [3] ergibt. Der vom pU angenommene Anteil von 17,1 % für Patientinnen und Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung ist zudem unsicher, da keine verbindlichen Kriterien zur Erfassung einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung existieren. Der pU führt dazu in seiner Stellungnahme [1] aus, dass im Vergleich zu anderen Studien zur Bestimmung des Anteils von kardiovaskulär vorerkrankten Patientinnen und Patienten die Selektionskriterien der Studie VERTIS CV enger gefasst seien und nicht alle möglichen kardiovaskulären Diagnosen mit einbeziehen. Darüber hinaus seien bei der Operationalisierung der Selektionskriterien durch die entsprechenden Codes nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (ICD-10) nur solche ICD-10 Codes mit herangezogen worden, die sich eindeutig ableiten und zuordnen ließen. Insgesamt liege deshalb nach Aussage des pU bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung eher eine Unterschätzung vor bzw. handele es sich bei diesem Anteilswert um eine Untergrenze.

Diese Ausführungen des pU sind nachvollziehbar. Eine allgemeingültige Definition der Selektionskriterien zur Erfassung manifester kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 fehlt. In Dossiers zu antidiabetischen Wirkstoffen wurden umfassendere Selektionskriterien zum Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen gewählt und entsprechend deutlich höhere Anteilswerte berichtet. Eine Übersicht ist Tabelle 5 zu entnehmen:

Tabelle 5: In Dossiers angegebener Anteil der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Risikofaktoren an Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Wirkstoff	**IQWiG-Projektnummer**	**Modul des Dossier**	**Anteil mit (manifester) kardiovaskulärer Erkrankung bzw. Risikofaktoren**
Empagliflozin	A16-12	Modul 3D [10]	38,55 %
Insulin glargin/Lixisenatid	A18-16	Modul 3A [11]	36,7 %
Semaglutid	A18-75	Modul 3E [12]	48 %
Empagliflozin/Linagliptin	A19-49	Modul 3A [13]	31,9–45,3 %
Dapagliflozin	A19-53	Modul 3A [14]	59,2 %
Dulaglutid	A20-09	Modul 3E [15]	48–84 %
Semaglutid	A20-93	Modul 3E [16]	48 %

a. Angabe des pU

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

In den dargestellten Dossiers finden sich unterschiedliche Operationalisierungen einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. von kardiovaskulären Risikofaktoren und es fehlen verbindliche Kriterien zur Abgrenzung dieser beiden Konzepte. Im Dossier von Dapagliflozin [14] bezieht der ausgewiesene Anteilswert von 59,2 % auch Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren mit ein. Im Dossier zu Dulaglutid [15] finden sich Anteilswerte sowohl für das Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung (48 %) als auch für das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren oder einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung (84 %). Da im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ertugliflozin eine Unterteilung nach dem Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung vorgesehen ist, wird der untere im Dossier von Dulaglutid ausgewiesene Anteilswert von 48 % im Rahmen dieser Bewertung als Obergrenze angesetzt.

Aus anderen Nutzenbewertungsverfahren, in denen sich Angaben im jeweiligen Dossier finden, ergibt sich somit eine Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung zwischen 31,8 % (Dossier zu Empagliflozin/Linagliptin [13]) und 48 % (Dossiers zu Semaglutid [12,16]). Entsprechend ist davon auszugehen, dass die Angabe des pU von 17,1 % eine Unterschätzung darstellt.

2.3 Neuberechnung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung einer Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung

Eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in die vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen unter Anwendung einer Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung auf Grundlage von Dossiers (31,9 % aus dem Dossier zu Empagliflozin/Linagliptin [13]; 48 % aus den Dossiers zu Semaglutid [12,16]) findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [4] unter Berücksichtigung einer Spanne von 31,9 % bis 48 % für den Anteil derjenigen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [12,13,16]

Fragestellung	Bezeichnung der Fragestellung	GKV-Zielpopulation[a]
a1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	333 714–437 037
a2	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.	204 721–308 044
b1	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.	41 548–54 412
b2	Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	25 488–38 352
c1	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.	185 903–243 461
c2	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.	114 044–171 602
d1	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.	344 468–451 121
d2	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	211 318–317 971

a. In den dargestellten Fragestellungen a bis d ergibt sich jeweils die gesamte Patientenpopulation ohne Aufteilung nach dem Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung durch Addition der unteren Grenze der einen Teilfragestellung mit der oberen Grenze der zugehörigen anderen Teilfragestellung. Beispiel Fragestellung a: untere Grenze a1 (333 714) + obere Grenze a2 (308 044) bzw. untere Grenze a2 (204 721) + obere Grenze a1 (437 037) = 641 758 Patientinnen und Patienten (siehe Anhang A Tabelle 7)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bei dieser Aufteilung ist auf die im Arbeitspapier des IQWiG [4] beschriebenen Limitationen hinzuweisen sowie insbesondere darauf, dass sich die Daten aus dem Arbeitspapier auf das Datenjahr 2013 beziehen und somit von eingeschränkter Aktualität sind. So ergeben sich auf Grundlage aktueller Verordnungszahlen Hinweise darauf, das sich die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer spezifischen medikamentösen Therapie verschoben haben könnten [17].

Weiterhin liegt der Aufteilung der Zielpopulation das Prinzip zugrunde, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Symptomatik mit den aktuell verordneten Wirkstoffen nicht ausreichend kontrolliert ist, über die Anzahl der Patientinnen und Patienten erfasst werden kann, die Verordnungen von Wirkstoffen der nächstfolgenden Therapiestufe erhalten. Da Patientinnen und Patienten ihre medikamentöse Therapie länger als 1 Jahr beibehalten können, bleibt bei diesem Vorgehen unberücksichtigt, dass der Übergang in die nächstfolgende Therapiestufe nicht in allen Fällen innerhalb eines Jahres erfolgt sein muss. Für eine präzisere Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Fragestellungen sind weiterführende Daten dazu erforderlich, bei wie vielen Patientinnen und Patienten innerhalb 1 Jahres die Symptomatik mit den aktuell verordneten Wirkstoffen nicht ausreichend kontrolliert werden kann und die daraufhin in die nächstfolgende Therapiestufe übergehen.

Darüber hinaus existieren keine verbindlichen Kriterien zur Definition einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung, sodass grundsätzlich verschiedene Operationalisierungen begründbar sind. Je nach verwendeter Operationalisierung können die Patientenzahlen in den 8 Fragestellungen abweichen. Weiterhin fehlen Belege dafür, dass der Anteilswert bzw. die Spanne der Anteilswerte in gleicher Weise auf die 4 Fragestellungen a bis d übertragbar ist. Die Anteilswerte für das Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung wurden Dossiers aus den Jahren 2016 bis 2020 entnommen. Eine umfassende Bewertung der in den Dossiers berichteten Anteilswerte vor dem Hintergrund verfügbarer Literatur konnte im Rahmen dieses Addendums nicht vorgenommen werden.

3 Literatur

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

1. Merck Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1307: Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/759/#beschluesse im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].

2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Ertugliflozin (STEGLATRO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/759/#dossier.

3. Merck Sharp Dohme. Fachinformation STEGLATRO, Stand: Oktober 2021. 2021.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten; Arbeitspapier; Version 1.1 [online]. 2019 [Zugriff: 14.11.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gem. §13: Diabetes mellitus Typ 2) [online]. 2020 [Zugriff: 26.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4373/2020-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-511_BAnz.pdf.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) [online]. 2019 [Zugriff: 26.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) [online]. 2021 [Zugriff: 26.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4965/2021-08-05_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-158_ertugliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

9. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin 2016; 32(7): 1243-1252. https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2016.1168291.

10. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin/Metformin (Synjardy); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/221/#tab/dossier.

11. Sanofi-Aventis Deutschland. Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/353/#tab/dossier.

12. Novo Nordisk Pharma. Semaglutid (Ozempic); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 07.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/412/#dossier.

13. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 17.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/466/#dossier.

14. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/#dossier.

15. Lilly Deutschland. Dulaglutid (Trulicity); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 14.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/#dossier.

16. Novo Nordisk Pharma. Semaglutid (Rybelsus/ Ozempic); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/606/#dossier.

17. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Ergebnisse der Disease-Management-Programme in Nordrhein-Westfalen 2020; Tabellenband [online]. 2022 [Zugriff: 25.04.2022]. URL: https://www.zi.de/fileadmin/FB07/DMP/QSB20NRW_Tabellenband.pdf.

Anhang A Zuordnung der Patientinnen und Patienten mit antidiabetischer Therapie auf Grundlage des Arbeitspapiers des IQWiG zu den Fragestellungen des G-BA in den Beschlüssen zu Dulaglutid, Dapagliflozin und Semaglutid

Die Aufteilung der Patientinnen und Patienten in die vorgegebenen Fragestellungen in den Beschlüssen des G-BA zu den Wirkstoffen Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] und Semaglutid [7] wurden auf Grundlage des Arbeitspapiers des IQWiG „Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten“ [4] vorgenommen. In diesem Addendum sind dabei nur die Fragestellungen b bis d der genannten Beschlüsse [5-7] relevant, da sich Fragstellung a auf eine Monotherapie mit dem jeweiligen Wirkstoff bezieht und der G-BA bei Ertugliflozin keine separate Fragestellung für Ertugliflozin als Monotherapie benannt hat. Eine Übersicht über die in den Fragestellungen b bis d jeweils berücksichtigten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen findet sich in den folgenden Tabellen:

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Fragestellung b in den Beschlüsse zu Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] und Semaglutid [7] zugeordnet wurden.

Wirkstoffkombinationen: Zweifachkombinationen ohne Insulin	**Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]**
Metformin + Sulfonylharnstoff	167 866
Metformin + 1 anderes AD	438 937
Sulfonylharnstoff + 1 anderes AD	25 235
2 andere AD	9720
Summe	**641 758**

a. Anhang A Tabelle 19 des Arbeitspapiers des IQWiG „Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten“ [4]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; AD: Antidiabetikum

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Fragestellung c in den Beschlüsse zu Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] und Semaglutid [7] zugeordnet wurde.

Wirkstoffkombinationen: Drei- oder Mehrfachkombinationen ohne Insulin sowie Kombinationstherapien mit Basalinsulin	**Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]**
Dreifachkombinationen ohne Insulin gesamt	79 900
Mehrfachkombinationen ohne Insulin gesamt	2563
Monotherapie mit Basalinsulin	59 611
Monotherapie mit Bolusinsulin	133 610
Zweifachkombination mit Basalinsulin:	
Basalinsulin + Metformin	54 082
Basalinsulin + Sulfonylharnstoff	11 053
Basalinsulin + 1 anderes AD	20 460
Dreifachkombinationen mit Basalinsulin	
Basalinsulin + Metformin + Sulfonylharnstoff	13 092
Basalinsulin + Metformin + 1 anderes AD	51 856
Basalinsulin + Sulfonylharnstoff + 1 anderes AD	2530
Basalinsulin + 2 andere AD	1710
Vier- oder Mehrfachkombinationen mit Basalinsulin	
Basalinsulin + Metformin + Sulfonylharnstoff + 1 anderes AD	5651
Basalinsulin + 3 oder mehr andere AD	3850
Summe	**439 968**

a. Anhang A Tabelle 19 sowie Tabellen 33 bis 42 des Arbeitspapiers des IQWiG „Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten“ [4]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; AD: Antidiabetikum

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Fragestellung d in den Beschlüsse zu Dulaglutid [5], Dapagliflozin [6] und Semaglutid [7] zugeordnet wurde.

Wirkstoffkombinationen: Therapien mit Insulin	**Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]**
Monotherapie CT	122 665
Monotherapie ICT	181 424
Monotherapie sonstige Insulinkombinationen	14 426
Zweifachkombination mit Insulin	
Insulin + Metformin	262 686
Insulin + Sulfonylharnstoff	21 635
Insulin + 1 anderes AD	59 603
Summe	**662 439**

a. Anhang A Tabellen 33 bis 36 des Arbeitspapiers des IQWiG „Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten“ [4]

CT: konventionelle Insulintherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; AD: Antidiabetikum