



## (20804) SEGLUROMET, MSD Merck Sharp & Dohme AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2019

#### 1 Zulassung Swissmedic

SEGLUROMET wurde von Swissmedic per 18. Oktober 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Segluromet (Ertugliflozin und Metformin) wird zusätzlich zu einer Diät und Bewegung zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 angewendet:*

- *anstelle von Metformin, wenn mit der maximal tolerierten Dosis von Metformin allein keine adäquate glykämische Kontrolle erreicht wird*
- *anstelle von Metformin, in Kombination mit anderen glukosesenkenden Arzneimitteln (Siehe Abschnitt „Klinische Wirksamkeit“ für Ergebnisse zu den in klinischen Studien untersuchten Kombinationen.)*
- *als Ersatz für die separat verabreichten Wirkstoffe Ertugliflozin und Metformin“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie 1 – VERTIS MET Rosenstock J, Frias J, et al. Effect of Ertugliflozin on Glucose Control, Body Weight, Blood Pressure and Bone Density in Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin Monotherapy (Vertis Met). Diabetes Obes Metab. 2017; 1-10**

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie über 26 Wochen. 621 Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden in die Studie eingeschlossen.

Während der Screening Periode mussten alle Patienten mit Typ 2 Diabetes mindestens 8 Wochen unter einer Metformin Monotherapie ( $\geq 1500$  mg) behandelt werden. Patienten wurden in einem Verhältnis 1:1:1 randomisiert (Ertugliflozin 5 mg, 15 mg oder Placebo).

Primärer Endpunkt: Nach 26 Wochen Behandlung mit Ertugliflozin 5 oder 15 mg konnte eine signifikant stärkere HbA<sub>1c</sub>-Senkung (-0.7 % (-0.9, -0.5) resp. -0.9 % (-1.0, -0.7)  $p < 0.001$ ) im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Je höher die HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerte zu Studienbeginn lagen, umso ausgeprägter war die HbA<sub>1c</sub>-Senkung mit Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg im Vergleich zur Placebogruppe.

Auch in den folgenden sekundären Endpunkten konnten signifikant bessere Werte als unter Placebo erzielt werden: FPG (Ertugliflozin 5 mg: -1.5 mmol/l, Ertugliflozin 15 mg: -2.2 mmol/l, Placebo: -0.1 mmol/l ( $p < 0.001$ )) und Einfluss der Behandlung auf das Körpergewicht (Ertugliflozin 5 mg: -3.0 kg, Ertugliflozin 15 mg: -2.9 kg, Placebo: -1.3 kg ( $p < 0.001$ )). Der Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdruckes wurde ebenfalls gesenkt (systolisch: Ertugliflozin 5 mg: -4.4 mmHg ( $p = 0.002$ ), Ertugliflozin 15 mg: -5.2 mmHg ( $p < 0.001$ ), Placebo: -0.7 mmHg, diastolisch: Ertugliflozin 5 mg: -1.6 mmHg ( $p = 0.013$ ), Ertugliflozin 15 mg: -2.2 mmHg ( $p = 0.001$ ), Placebo: -0.2 mmHg). Dank Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg erreichten signifikant mehr Patienten den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von  $< 7.0$  % (35 % resp. 40 %) im Vergleich zu Placebo (16 %). Unter Placebo benötigten mehr Patienten Notfallmedikation (17.7 %) als unter Ertugliflozin ( $< 3$  % für beide Dosierungen).

**Studie 2 – VERTIS SITA2 Dagogo-Jack S, Liu J, 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. 2017; 1-11**

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, Phase III Parallelgruppenstudie. In dieser zweiphasigen Studie über 52 Wochen wurde in Phase A der primäre Endpunkt nach 26 Wochen ermittelt. Die Behandlung wurde über weitere 26 Wochen weitergeführt (Phase B).

Patienten mit Typ 2 Diabetes, die während mindestens 8 Wochen unter einer Metformin ( $\geq 1500$  mg) und Sitagliptin 100 mg Behandlung einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7.0 – 10.5 % bei der Screeningvisite aufwiesen, wurden in einem Verhältnis 1:1:1 in die Phase A randomisiert (Ertugliflozin 5 mg, 15 mg oder Placebo). Insgesamt wurden 464 Patienten mit Typ 2 Diabetes in die Studie eingeschlossen.

Primärer Endpunkt: Nach 26 Wochen Behandlung wurde unter Ertugliflozin eine signifikant stärkere Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als unter Placebo erreicht (Ertugliflozin 5 mg: -0.7 % resp. 15 mg: -0.8 % ( $p < 0.001$ )).

Auch in den sekundären Endpunkten FPG (Ertugliflozin 5 mg: -1.5 mmol/L, Ertugliflozin 15 mg: -1.8 mmol/l vs. Placebo: -0.1 mmol/l ( $p < 0.001$ )), Veränderung des Körpergewichts (Ertugliflozin 5 mg: -3.4 kg, Ertugliflozin 15 mg: -3.0 kg vs. Placebo: -1.3 kg ( $p < 0.001$ )) und Verlauf des systolischen Blutdrucks (Ertugliflozin 5 mg: -3.8 mmHg ( $p = 0.019$ ), Ertugliflozin 15 mg: -4.8 mmHg ( $p = 0.002$ ) vs. Placebo: -10.9 mmHg) konnten signifikant bessere Werte erzielt werden.

Mehr Patienten erreichten unter der Ertugliflozin Behandlung einen HbA<sub>1c</sub>-Wert  $< 7.0$  % nach 26 Wochen Behandlung (32.1 % resp. 39.9 % vs. 17.0 %;  $p < 0.001$ ).

Die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, die Reduktion des Körpergewichtes und die Senkung des systolischen Blutdrucks unter Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg konnten bis Woche 52 beibehalten werden.

**Studie 3 – VERTIS FACTORIAL Pratley RE, Eldor R, et al. Ertugliflozin Plus Sitagliptin Versus Either Individual Agent over 52 Weeks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin: The VERTIS FACTORIAL Randomized Trial. Diabetes Obes Metab. 2018; 1-10**

Es handelt sich um eine zweiphasige, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, 52-wöchige faktorielle Studie der Phase III. Die primären und sekundären Hypothesen wurden nach 26 Wochen bestimmt. In der zweiten Phase (Phase B) wurde die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit bestimmt.

Patienten wurden in fünf gleich grosse Gruppen randomisiert, mit dem Ziel mindestens 220 Patienten pro Behandlungsgruppe zu haben. Die Wirkstoffe wurden jeweils als einzelne Tabletten verabreicht. Der Sponsor (MSD) wurde nach 26 Wochen unverblindet, die Prüfärzte und Patienten blieben für die Phase B weiterhin verblindet. Im Falle eines zu hohen Nüchternplasmazuckerspiegels konnte der Prüfärzt Glimeperide oder Insulin verabreichen. Danach wurden diese Patienten wie geplant verblindet weiterbehandelt.

Es wurden insgesamt 1233 Typ 2 Diabetiker in die Studie randomisiert. Zusätzlich zu Metformin ( $\geq 1500$  mg) erhielten Typ 2 Diabetiker in einem Verhältnis von 1:1:1:1 jeweils einmal täglich entweder 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin, 100 mg Sitagliptin, 5 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin oder 15 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin.

Primärer Endpunkt: Nach 26 Wochen Behandlung war die HbA<sub>1c</sub>-Senkung in den Ertugliflozin/Sitagliptin Behandlungsgruppen signifikant grösser im Vergleich zu den einzelnen Wirkstoffen ( $p < 0.001$  für alle Vergleiche). Wie zu erwarten, war die HbA<sub>1c</sub>-Senkung ausgeprägter, je höher die Ausgangswerte der Patienten waren. Nach 26 Wochen erreichten mit der Kombination Ertugliflozin/Sitagliptin mehr Typ 2 Diabetiker die HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte ( $< 7.0$  %): 52.3 % mit Ertugliflozin 5 mg/Sitagliptin 100 mg resp. 49.2 % mit Ertugliflozin 15 mg/Sitagliptin 100 mg als mit Ertugliflozin 5 mg resp. 15 mg oder 100 mg Sitagliptin alleine (26.4 %, 31.9 %, resp. 32.8 %).

Sekundäre Endpunkte: Nach 26 Wochen wurde eine signifikant stärkere Reduktion des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks unter der Kombination Ertugliflozin und Sitagliptin gegenüber Sitagliptin alleine erreicht (Körpergewicht: Ertugliflozin 5 mg: -2.7 kg, Ertugliflozin 15 mg: -3.7 kg, Sitagliptin

100 mg: -0.7 kg, Ertugliflozin 5 mg/ Sitagliptin 100 mg: -2.5 kg ( $p < 0.001$ ), Ertugliflozin 15 mg/ Sitagliptin 100 mg: -2.9 kg ( $p < 0.001$ ); systolischer Blutdruck: Ertugliflozin 5 mg: -3.9 mmHg, Ertugliflozin 15 mg: -3.7 mmHg, Sitagliptin 100 mg: -0.7 mmHg, Ertugliflozin 5 mg/ Sitagliptin 100 mg: -3.4 mmHg ( $p = 0.005$ ), Ertugliflozin 15 mg/Sitagliptin 100 mg: -3.7 mmHg ( $p = 0.002$ )).

Ebenso wurde eine signifikant stärkere Senkung des Nüchternblutzuckers (mg/dl) unter der Kombinationstherapie gegenüber der Einzelsubstanzen erreicht (Ertugliflozin 5 mg: -35.7, Ertugliflozin 15 mg: -36.9, Sitagliptin 100 mg: -25.6, Ertugliflozin 5 mg/ Sitagliptin 100 mg: -44.0 (im Vergleich zu Ertugliflozin:  $p = 0.004$ , im Vergleich zu Sitagliptin:  $p < 0.001$ ), Ertugliflozin 15 mg/ Sitagliptin 100 mg: -48.7 (im Vergleich zu Ertugliflozin:  $p < 0.001$ , im Vergleich zu Sitagliptin:  $p < 0.001$ )).

In der Studienphase B konnte gezeigt werden, dass alle Therapieoptionen über 52 Wochen eine anhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit aufzeigten. Beim Typ 2 Diabetiker, der mit Metformin ungenügende Blutzuckerwerte aufwies, war die HbA<sub>1c</sub>-senkende Wirkung von Ertugliflozin (5 mg resp. 15 mg) in Kombination mit Sitagliptin über 52 Wochen anhaltend grösser als für die einzelnen Wirkstoffe in Monotherapie.

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

In der Studie 1 waren medikamentenbezogene, unerwünschte Ereignisse unter Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo erhöht (11.6 % resp. 12.2 % vs. 6.2 %). Diese erhöhte Inzidenz war vor allem durch die vermehrten genitalen mykotischen Infekte bedingt (5.5 % resp. 6.3 % vs. 0.9 %). Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen sowie symptomatischen Hypoglykämien war unter Ertugliflozin erhöht. Schwerwiegende Ereignisse waren selten und vergleichbar in allen Gruppen. Selten wurde unter Ertugliflozin eine Verschlechterung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) beobachtet. Unter Ertugliflozin wurden sowohl Low-density Lipoprotein (LDL) (2.0-2.6 %) wie auch High-density Lipoprotein (HDL) (4.4-4.5 %) erhöht.

In der Studie 2 waren medikamentenbezogene, unerwünschte Ereignisse unter Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht, diese waren grösstenteils mit genital mykotischen Infektionen assoziiert (Ertugliflozin: 3.7-14.1 %, Placebo: 0-1.9 %). Der Anteil an Patient mit einem oder mehreren unerwünschten Ereignissen war in allen drei Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Abbruchrate aufgrund schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen war gering in allen Gruppen.

In der Studie 3 war die häufigste unerwünschte Wirkung von Ertugliflozin eine genitale mykotische Infektion. Im Vergleich zu Sitagliptin alleine war der Unterschied bei Frauen in der Ertugliflozin 15 mg/ Sitagliptin 100 mg und für Männer bei beiden Ertugliflozin Dosierungen kombiniert mit jeweils 100 mg Sitagliptin signifikant erhöht. Keine dieser genitalen mykotischen Infektionen wurden jedoch als schwerwiegendes Ereignis eingestuft. Die Inzidenz für Harnwegsinfektionen, hypovolämiebezogene unerwünschte Wirkungen und symptomatische Hypoglykämien waren in allen Gruppen vergleichbar.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

##### Dosisstärken:

SEGLUROMET wird in der Dosisstärke von 2.5/1000 mg angeboten. Die Dosisstärke von 7.5/1000 mg wurde von Swissmedic abgewiesen. Die Dosierung von 2.5 mg Ertugliflozin zweimal täglich entspricht der in klinischen Studien als wirksam und verträglich befundenen täglichen Dosierung von 5 mg Ertugliflozin.

##### Packungsgrössen:

SEGLUROMET wird in zwei Packungsgrössen mit 56 Tabletten (Monatspackung) und 196 Tabletten (Dreimonatspackung) angeboten.

##### Dosierung:

Die empfohlene Dosierung beträgt 2.5/1000 mg zweimal täglich. Was einer Tagesdosis von 5 mg Ertugliflozin und 2000 mg Metformin entspricht.

## Medizinischer Bedarf

Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) Hemmer sind orale Antidiabetika, die eine starke Blutzuckersenkung gewährleisten und zudem das Körpergewicht verringern und keine Hypoglykämien hervorrufen. Ein Vertreter, Empagliflozin, konnte bei Patienten mit etablierter koronarer Herzkrankheit oder hohem kardiovaskulärem Risiko den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt und Apoplexie senken.

Ertugliflozin ist der vierte SGLT-2 Hemmer, SEGLUROMET das vierte Kombinationspräparat SGLT-2 Hemmer / Metformin das in der Schweiz auf den Markt kommt. Ob ein kardiovaskulärer Nutzen vorliegt, kann voraussichtlich erst 2019 mit Abschluss der VERTIS CV-Studie beantwortet werden.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:  
" *SEGLUROMET (Ertugliflozin und Metformin) ist zusätzlich zu einer Diät und körperlicher Aktivität zur Behandlung Erwachsener mit Diabetes mellitus Typ 2 indiziert:*
  - *anstelle von Metformin, wenn mit der maximal tolerierten Dosis von Metformin allein oder in Kombination mit einem DPP4-Inhibitor oder Sulfonylharnstoff keine adäquate glykämische Kontrolle erreicht wird.*
  - *als Ersatz für die separat verabreichten Wirkstoffe, Ertugliflozin und Metformin, bei adäquater glykämischer Kontrolle*
  - *Es wird maximal eine Tagesdosierung von 5 mg Ertugliflozin vergütet. "*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit JARDIANCE MET 5/1000 mg, 60 Tabletten zu einem FAP von Fr. 53.99 und VOKANAMET 50/1000 mg, 60 Tabletten zu einem FAP von Fr. 45.81 auf der Grundlage der Tagestherapiekosten (TTK) unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Zu einem TQV-Niveau von Fr. 46.57 für 56 Filmtabletten.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 145.02 für 196 Filmtabletten), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Niederlande, Schweden, Finnland, Österreich. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 EUR = Fr. 1.16, 1 SEK = Fr. 0.1168.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
SEGLUROMET, 56 Filmtabletten, 2.5 mg Ertugliflozin/1000 mg Metformin	Fr. 44.00	Fr. 66.90
SEGLUROMET, 196 Filmtabletten, 2.5 mg Ertugliflozin/1000 mg Metformin	Fr. 154.02	Fr. 193.20