



(20805) STEGLATRO, MSD Merck Sharp & Dohme AG

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

1 Zulassung Swissmedic

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

„Steglatro wird zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 angewendet:

- *Als Monotherapie bei Patienten mit einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin*
- *In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (siehe Abschnitt „Klinische Wirksamkeit“ für Ergebnisse zu den in klinischen Studien untersuchten Kombinationen).“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – VERTIS MONO Terra SG, Focht K, et al. Phase III, Efficacy and Safety Study of Ertugliflozin Monotherapy in People with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Diet and Exercise Alone. Diabetes Obes Metab. 2017; 19: 721-728

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, Parallelgruppenstudie. Typ 2 Diabetiker wurden in einem Verhältnis 1:1:1 randomisiert (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15mg oder Placebo).

Primärer Endpunkt: Nach 26 Wochen Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg konnte eine signifikant stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Placebo (-0.99 % resp. -1.16 % für Ertugliflozin 5 mg resp. 15 mg) erreicht werden ($p < 0.001$).

Auch in den folgenden sekundären Endpunkten konnten signifikant bessere Werte mit Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo (Differenz Ertugliflozin-Placebo) erzielt werden: Änderungen des Nüchternblutzuckers (fasting plasma glucose, FPG) (Ertugliflozin 5 mg: -1.92 mmol/l, Ertugliflozin 15 mg: -2.44 mmol/l ($p < 0.001$)), des Körpergewichts (Ertugliflozin 5 mg: -1.76 kg, Ertugliflozin 15 mg: -2.16 kg ($p < 0.001$)) und des 2-Stunden postprandialen Glukose (PPG)-Levels: Ertugliflozin 5 mg: -3.83 mmol/l, Ertugliflozin 15 mg: -3.74 mmol/l ($p < 0.001$). Die Reduktion des systolischen Blutdrucks unter Ertugliflozin 15 mg war gegenüber Placebo nicht signifikant, deswegen wurde die Reduktion des systolischen Blutdrucks unter Ertugliflozin 5 mg und des diastolischen Blutdrucks unter beiden Dosierungen nicht untersucht. Der Anteil an Studienteilnehmern mit HbA_{1c} < 7.0 % (< 53 mmol/mol) war unter Ertugliflozin signifikant höher als unter Placebo (Ertugliflozin 5 mg: 28.2 %, Ertugliflozin 15 mg: 35.8 %, Placebo: 13.1 % ($p < 0.001$)).

Studie 2 – 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 (≥ 1500 mg) behandelt werden. Patienten wurden in einem Verhältnis 1:1:1 randomisiert (Ertugliflozin 5 mg, Ertugliflozin 15 mg oder Placebo).

Primärer Endpunkt: Nach 26 Wochen Behandlung mit Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg konnte eine signifikant stärkere HbA_{1c}-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_{1c}-Ausgangswerte zu Studienbeginn lagen, umso ausgeprägter war die HbA_{1c}-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_{1c}-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 3 – VERTIS SITA Miller S, Krumins T, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-Initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. Diabetes Ther. 2018; 9: 253-268

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische 26-wöchige Phase III Studie mit einer vorangehenden Placebo-Behandlung über zwei Wochen. Patienten mit einer Monotherapie eines oralen Antidiabetikums oder mit einer tiefdosierten Kombinationstherapie wurden nach einer achtwöchigen Auswaschphase eingeschlossen.

Zugelassene Patienten (291 Typ 2 Diabetiker) wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme eingeteilt: Placebo oder Ertugliflozin 5 mg/Sitagliptin 100 mg (E5/S100) oder Ertugliflozin 15 mg/Sitagliptin 100 mg (E15/S100).

Primärer Endpunkt: Nach 26 Wochen Behandlung war die Senkung der HbA_{1c}-Werte in den Ertugliflozin/Sitagliptin Behandlungsgruppen signifikant grösser als in der Placebogruppe ($p < 0.001$ für alle Vergleiche) Placebo -0.4 % (-0.2, -0.7), E5/S100 -1.6 % (-1.4 -1.8), E15/S100 -1.7 % (-1.5, -1.9). Wie zu erwarten, war die Senkung der HbA_{1c}-Werte ausgeprägter, je höher deren Ausgangswerte waren.

Sekundäre Endpunkte: Auch in den folgenden sekundären Endpunkten konnte eine signifikante Verbesserung gezeigt werden: FPG: E5/S100: -2.7 mmol/l, E15/S100: -3.1 mmol/l, Placebo: -0.5 mmol/l, PPG: E5/S100: -4.6 mmol/l, E15/S100: -5.0 mmol/l, Placebo: -1.1 mmol/l und Körpergewicht unter Therapie: E5/S100: -2.9 kg, E15/S100: -3.0 kg, Placebo: -0.9 kg.

Ebenfalls wurde nach 26 Wochen der systolische Blutdruck signifikant und der diastolische Blutdruck nicht signifikant gesenkt, (systolisch: E5/S100: -2.0 mmHg ($p=0.011$), E15/S100: -4.0 mmHg ($p<0.001$), Placebo: 2.4 mmHg, diastolisch: E5/S100: -0.4 mmHg, E15/S100: -1.0 mmHg, Placebo: 1.2 mmHg.)

Nach 26 Wochen erreichten mit der Kombination Ertugliflozin/Sitagliptin signifikant mehr Typ 2 Diabetiker die HbA_{1c}-Zielwerte von < 7.0 % (35.7 % (E5/S100) resp. 31.3 % (E15/S100)) als mit Placebo (8.3 %). Unter der Kombination erreichten ebenfalls mehr Patienten den HbA_{1c}-Zielwert von < 6.5 %.

Sicherheit/Verträglichkeit

In der Studie 1 wurde Ertugliflozin über 26 Wochen gut vertragen. In den Ertugliflozin Gruppen traten mehr genital mykotische Infektionen (Frauen: Ertugliflozin 5 mg: 16.4 %, Ertugliflozin 15 mg: 22.6 % vs. Placebo: 5.6 %, Männer: Ertugliflozin 5 mg: 3.4 %, Ertugliflozin 15 mg: 5.6 % vs. Placebo: 1.2 %) sowie mehr Nebenwirkungen die osmotische Diurese betreffend (Pollakisurie, Polyurie) auf. Keine dieser Nebenwirkungen war als schwerwiegend einzustufen und keiner der Nebenwirkungen führte zum Studienabbruch.

In der Studie 2 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 3 war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen unter der Kombination Ertugliflozin 5 mg/Sitagliptin 100 mg vergleichbar mit Placebo. Die Kombinationstherapie von Sitagliptin 100 mg mit 15 mg Ertugliflozin hatte eine leicht höhere Rate an medikamentenbezogenen unerwünschten Ereignissen, als die Placebogruppe, die Kombinationstherapie mit 5 mg Ertugliflozin und 100 mg Sitagliptin war hingegen vergleichbar verträglich wie Placebo. Bei Männern traten genitale mykotische Infekte in den Kombinationstherapien häufiger auf als unter Placebo. Bei Frauen war die Infektionsrate in den drei Behandlungsarmen vergleichbar.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Dosisstärken:

STEGLATRO wird in der Dosisstärke von 5 mg angeboten. Die Dosisstärke von 15 mg wurde von Swissmedic abgewiesen. Die Dosierung von 5 mg Ertugliflozin entspricht der in klinischen Studien als wirksam und verträglich befundenen Dosierung.

Packungsgrössen:

STEGLATRO wird in den Packungsgrössen von 28 und 98 Tagen angeboten (Ein- und Dreimonatspackung).

Dosierung:

5 mg einmal täglich morgens unabhängig von den Mahlzeiten.

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 der in der Schweiz auf den Markt kommt. Sein kardiovaskulärer Nutzen 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:
„Zur Behandlung von Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle:
 - *Als Monotherapie, wenn durch Diät und gesteigerte körperliche Aktivität keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird.*
 - *In Kombination mit den blutzuckersenkenden Arzneimitteln Metformin, DPP4-Inhibitoren [mit oder ohne Metformin] oder Sulfonylharnstoffen, wenn diese Behandlung zusammen mit Diät und körperlicher Aktivität keine ausreichende glykämische Kontrolle ermöglicht.*
 - *Es wird maximal eine Tagesdosierung von 5 mg Ertugliflozin vergütet.“*

- Aufgrund des Preisvergleiches mit FORXIGA 5 mg, 28 Tabletten zu einem FAP von Fr. 46.27, INVOKANA 100 mg, 30 Tabletten zu einem FAP von Fr. 44.56 und JARDIANCE 10 mg, 30 Tabletten zu einem FAP von Fr. 50.35 auf der Grundlage der Tagestherapiekosten (TTK) unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Zu einem TQV-Niveau von Fr. 44.95 für 28 Filmtabletten.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 144.74 für 98 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)
STEGLATRO, 28 Filmtabletten, 5 mg Ertugliflozin	Fr. 43.15	Fr. 65.95
STEGLATRO, 98 Filmtabletten, 5 mg Ertugliflozin	Fr. 151.03	Fr. 189.80