



(20806) STEGLUJAN, MSD Merck Sharp & Dohme AG

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

1 Zulassung Swissmedic

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

„Steglujan (Ertugliflozin und Sitagliptin) wird zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 angewendet:

- *anstelle von Ertugliflozin, wenn mit Ertugliflozin allein oder in Kombination mit anderen glukosesenkenden Arzneimitteln (ausgenommen DPP-4 Inhibitoren) keine adäquate glykämische Kontrolle erreicht wird,*
- *anstelle von Sitagliptin, wenn mit Sitagliptin allein oder in Kombination mit anderen glukosesenkenden Arzneimitteln (ausgenommen SGLT2-Inhibitoren) keine adäquate glykämische Kontrolle erreicht wird,*
- *als Ersatz für die separat verabreichten Wirkstoffe, Ertugliflozin und Sitagliptin.*

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 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 (≥ 1500 mg) und Sitagliptin 100 mg Behandlung einen HbA_{1c}-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_{1c}-Wertes als unter Placebo erreicht (Ertugliflozin 5 mg: -0.7 % resp. 15 mg: -0.8 % ($p < 0.001$)).

Auch in den sekundären Endpunkten Nüchternblutzucker (fasting plasma glucose, 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_{1c}-Wert < 7.0 % nach 26 Wochen Behandlung (32.1 % resp. 39.9 % vs. 17.0 %; $p < 0.001$).

Die Senkung des HbA_{1c}-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 2 – 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 Prüfarzte und Patienten blieben für die Phase B weiterhin verblindet. Im Falle eines zu hohen Nüchternplasmazuckerspiegels konnte der Prüfarzt Glimepiride 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 (≥ 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_{1c}-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_{1c}-Senkung ausgeprägter, je höher die Ausgangswerte der Patienten waren. Nach 26 Wochen erreichten mit der Kombination Ertugliflozin/Sitagliptin mehr Typ 2 Diabetiker die HbA_{1c}-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 Körpergewichtes 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_{1c}-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.

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, 2-Stunden postprandiale Glukose (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: -2.0mmHg ($p=0.011$), E15/S100: -4.0mmHg ($p<0.001$), Placebo: 2.4mmHg, diastolisch: E5/S100: -0.4mmHg, E15/S100: -1.0mmHg, Placebo: 1.2mmHg.) 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 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 2 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 jeweils mit 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.

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:

STEGLUJAN wird in der Dosisstärke von 5 mg Ertugliflozin / 100 mg Sitagliptin angeboten, die Dosisstärke von 15/100 mg wurde von Swissmedic abgewiesen. Die Dosierung von 5 mg Ertugliflozin entspricht der in klinischen Studien als wirksam und verträglich befundenen Dosierung.

Packungsgrössen:

STEGLUJAN wird in Packungsgrössen für eine Behandlung von 28 und 98 Tagen angeboten.

Dosierung:

Die empfohlene Dosierung beträgt 5/100 mg einmal täglich.

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, STEGLUJAN das dritte Kombinationspräparat SGLT-2 Hemmer / Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) Hemmer das in der Schweiz auf den Markt kommt. Der kardiovaskuläre Nutzen kann voraussichtlich erst 2019 mit Abschluss der VERTIS CV-Studie beurteilt werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
" Zur Verbesserung des Blutzuckerspiegels bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2:
 - anstelle von Ertugliflozin, wenn die Blutzuckerkontrolle durch Diät, Bewegung und eine Behandlung mit Ertugliflozin und Metformin oder mit Ertugliflozin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend ist.
 - anstelle von Sitagliptin, wenn die Blutzuckerkontrolle durch Diät, Bewegung und eine Behandlung mit Sitagliptin und Metformin oder mit Sitagliptin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend ist.
 - Als Ersatz der freien Kombination von Ertugliflozin und Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche bereits mit dieser Kombination behandelt werden.
 - Es wird maximal eine Tagesdosierung von 5 mg Ertugliflozin vergütet. "
- Aufgrund des Preisvergleiches mit GLYXAMBI 10/5 mg, 30 Tabletten zu einem FAP von Fr. 81.01 und QTERN 5/10 mg, 28 Tabletten zu einem FAP von Fr. 81.07 auf der Grundlage der Tagestherapiekosten (TTK) unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Zu einem TQV-Niveau von Fr. 78.34 für 28 Filmtabletten.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 273.01 für 98 Filmtabletten), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Schweden, Finnland. 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)
STEGLUJAN, 28 Filmtabletten, 5 mg Ertugliflozin / 100 mg Sitagliptin	Fr. 78.17	Fr. 106.15
STEGLUJAN, 98 Filmtabletten, 5 mg Ertugliflozin / 100 mg Sitagliptin	Fr. 273.60	Fr. 330.50