

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ertugliflozin/Sitagliptin (STEGLUJAN<sup>®</sup>)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 09.05.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1- 1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1- 2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1- 3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1- 4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1- 5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1- 6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
Tabelle 1- 7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1- 8: Für die Nutzenbewertung herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapien ..	11
Tabelle 1- 9: Insulin wird in der GKV bei Patienten mit T2DM, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin entspringen, mit Metformin und Sitagliptin kombiniert.....	13
Tabelle 1- 10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1- 11: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu einer Umstellung auf die gewählten zVTs (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin) .....	21
Tabelle 1- 12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1- 13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1- 14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1- 15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	26
Tabelle 1- 16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1- 17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1- 18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1- 1: Reduktion des Körpergewichts (VERTIS SITA 2 Studie) .....	16
Abbildung 1- 2: Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks (VERTIS SITA 2 Studie)..	17

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GIP	glucose-dependent insulotropic Polypeptide
GLP-1	Glukagon like Peptide 1
GLUT	membranständigen Transportproteinen für Glukose
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
SGLT1/2	Natrium-Glucose-Co-Transporter 1 oder 2
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TECOS	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
VERTIS CV	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease
VERTIS SITA 2	Safety and Efficacy of Ertugliflozin in the Treatment of Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen Tabelle 1- 1 bis Tabelle 1- 3 das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1- 1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH
<b>Anschrift:</b>	Lindenplatz 1 D-85540 Haar

Tabelle 1- 2. Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Dr. Karl J. Krobot, MPH (USA)
<b>Position:</b>	Director Market Access Primary Care
<b>Adresse:</b>	Lindenplatz 1 85540 Haar
<b>Telefon:</b>	+49 89 4561-1193
<b>Fax:</b>	+49 89 4561-1276
<b>E-Mail:</b>	karl.krobot@msd.de

Tabelle 1- 3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Merck Sharp & Dohme Ltd.
<b>Anschrift:</b>	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1- 4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1- 4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ertugliflozin/Sitagliptin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>STEGLUJAN® 5 mg/100 mg Filmtabletten</b> <b>STEGLUJAN® 15 mg/100 mg Filmtabletten</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A10BD24</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Ertugliflozin/Sitagliptin ist die erste in Deutschland verfügbare Fixdosiskombination eines Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (SGLT2)-Hemmers und eines Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-Hemmers zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2 Diabetes (T2DM).

Ertugliflozin hemmt das Enzym SGLT2, wodurch die Rückresorption von renal filtrierter Glucose verringert und die Ausscheidung von Glucose im Urin gesteigert wird. Sitagliptin hemmt das Enzym DPP-4, wodurch der Abbau der Inkretine Glukagon like Peptide 1 (GLP-1) und glucose-dependent insulotropic Polypeptide (GIP) reduziert und in der Folge jeweils glucoseabhängig die Freisetzung von Insulin erhöht bzw. die von Glukagon gesenkt wird.

Ertugliflozin/Sitagliptin kombiniert somit zwei antidiabetische Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen in einer einmal täglich anzuwendenden Filmtablette. Arzneimittelwechselwirkungsstudien deuten darauf hin, dass Ertugliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin, Metformin und Glimperid hat. Unerwünschte Ereignisse - über die der Einzelwirkstoffe hinaus - wurden in den Phase III Studien nicht beobachtet.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Ertugliflozin/Sitagliptin bietet Patienten mit T2DM somit eine weitere orale Therapieoption, wenn eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist bzw. der Patient eine Insulintherapie noch nicht wünscht.

Dabei führt Ertugliflozin/Sitagliptin zu einer Reduktion des Körpergewichts und zu einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdrucks; ein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien ist nicht zu erwarten.

Insulin hingegen erhöht das Körpergewicht, birgt ein intrinsisches Risiko für (schwere) Hypoglykämien und bedeutet für Patienten und Ärzte einen erheblich höheren Therapieaufwand (Injektionstherapie, Blutzuckerselbstkontrollen, Patientenschulung, Überweisung zu Spezialisten, etc.).

**Wirkmechanismen weiterer zugelassener antidiabetischer Arzneimittel in Deutschland**

**Metformin** (ein Biguanid) stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase. Damit wird die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glucose (GLUT) erhöht.

Die Wirkung des **Glucosidasehemmer** Acarbose beruht auf der Hemmung intestinaler Enzyme ( $\alpha$ -Glucosidasen), die am Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden beteiligt sind. Dies führt dosisabhängig zu einer Verzögerung der Verdauung der aus Kohlenhydraten stammenden Glucose.

Der Effekt der **Sulfonylharnstoffe** basiert auf einem gesteigerten Ansprechen der Betazellen des Pankreas auf den physiologischen Glucosestimulus. Zusätzlich scheint die Mehrheit der Sulfonylharnstoffe über eine ausgeprägte extrapancreatische Wirkung zu verfügen. Mit einer sulfonylharnstoffhaltigen Therapie ist mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien zu rechnen.

Die **Inkretinmimetika** Albiglutid, Dulaglutid und Exenatid sind Agonisten des GLP-1-Rezeptors, welcher die glukoseabhängige Insulinsekretion steigert und außerdem die Magenentleerung verlangsamt. Die Wirkung von Liraglutid und Semaglutid (GLP-1-Analogen) basiert auf drei Mechanismen: Selbstassoziation, die zu einer langsamen Resorption führt, Bindung an Albumin und höhere enzymatische Stabilität gegenüber DPP-4 und der neutralen Endopeptidase, was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1- 5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN <sup>®</sup> enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.	23.03.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1- 6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	-

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1- 7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A1	Dreifachkombination: Metformin + Ertugliflozin/Sitagliptin	<b>Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegt:</b> <u>Humaninsulin + Metformin</u> <i>oder</i> Humaninsulin + Empagliflozin <sup>b</sup> <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid <sup>b</sup>  <b>Von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt:</b> <u>Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin</u>
A2	Dreifachkombination: Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/Sitagliptin	<b>Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegt:</b> Humaninsulin <i>oder</i> Humaninsulin + Empagliflozin <sup>b</sup> <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid <sup>b</sup>
A3	Vierfachkombination: Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/Sitagliptin	<b>Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegt:</b> <u>Humaninsulin + Metformin</u> <i>oder</i> Humaninsulin + Empagliflozin <sup>b</sup> <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid <sup>b</sup>  <b>Von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt:</b> <u>Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung		

Die Aufteilung in Patientengruppen A1-A3 war geboten, da der G-BA im Änderungsschreiben zur zVT voraussetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen bzw. Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist Sulfonylharnstoff einzusetzen. Demzufolge kann bei einer Vortherapie mit Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin nicht zu einer metforminhaltigen Therapie eskaliert werden. Daraus wiederum ergeben sich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für die Nutzenbewertung Patientengruppen, welche anhand ihrer antidiabetischen Vortherapie zu charakterisieren (A1-A3).

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

MSD führt die Nutzenbewertung gegenüber folgenden zVTs durch:

Tabelle 1- 8: Für die Nutzenbewertung herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapien

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapien
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A1	Dreifachkombination: Metformin + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Metformin</i> + <i>Ertugliflozin<sup>b</sup></i> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1).	<b>Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegt:</b> <u>Humaninsulin + Metformin</u>  <b>Von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt:</b> <u>Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin</u>
A2	Dreifachkombination: Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Sulfonylharnstoff</i> + <i>Ertugliflozin<sup>b</sup></i> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2).	Humaninsulin
A3	Vierfachkombination: Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Metformin</i> + <i>Sulfonylharnstoff</i> + <i>Ertugliflozin<sup>b</sup></i> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3).	<b>Vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegt:</b> <u>Humaninsulin + Metformin</u>  <b>Von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt:</b> <u>Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
b: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung			

Die Wahl der zVT wird zusammenfassend wie folgt begründet:

1. STEGLUJAN<sup>®</sup> ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:
  - Bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN<sup>®</sup> enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
  - Bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form der entsprechenden Monopräparate behandelt werden
2. Der G-BA setzt im Änderungsschreiben zur zVT vom 24. November 2017 voraus, dass eine antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen bzw. Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist Sulfonylharnstoff einzusetzen. Demzufolge kann bei einer Vortherapie mit Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin nicht zu einer metforminhaltigen Therapie eskaliert werden. Daraus wiederum ergeben sich für die Nutzenbewertung Patientengruppen, welche anhand ihrer antidiabetischen Vortherapie zu charakterisieren sind (Tabelle 1- 8).
3. Ertugliflozin als Monopräparat sowie Ertugliflozin/Metformin als Fixdosiskombinationspräparat sind in der Europäischen Union zugelassen, aber in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund bezieht sich die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Therapiesituation auf Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und dem in STEGLUJAN<sup>®</sup> enthaltenen Einzelwirkstoff Sitagliptin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Selbst wenn Ertugliflozin bzw. Ertugliflozin/Metformin in der GKV verfügbar würden, bestünde diese Therapiesituation fort, denn es würden Jahre vergehen, bis nach einer Eskalation zu Ertugliflozin bzw. Ertugliflozin/Metformin (2. Linie) eine weitere Eskalation zu der in diesem Dossier zu bewertenden Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin (3. Linie) indiziert wäre.
4. Es liegen neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor, welche zum Zeitpunkt der Beratung weder dem G-BA noch MSD vorlagen. Die Analysen sind in Modul 3 A Abschnitt 3.1.2. detailliert dargestellt. Die primäre Fragestellung war, wie häufig Insulin bei Patienten, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin zuzurechnen sind, mit Metformin bzw. mit Sitagliptin + Metformin kombiniert wird. In der größten Patientengruppe, mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin (A1), wurden insgesamt 70,5 % (95 %-KI: [63,1 %; 77,8 %]) der Insulinverordnungen mit Metformin und Sitagliptin kombiniert. Mit Metformin alleine wurden in Patientengruppe A1 nur 3,6 % (95 %-KI: [1,0 %; 6,2 %]) der Insulinverordnungen kombiniert (Tabelle 1- 9). Über alle drei Patientengruppen (A1- A3) hinweg wurden 59,1 % (95 %-KI: [52,4 %; 65,9 %]) der Insulinverordnungen mit Metformin und Sitagliptin kombiniert. Mit Metformin alleine wurden über alle drei

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientengruppen (A1-A3) hinweg nur 6,0 % (95 %-KI: [2,5 %; 9,4 %]) der Insulinverordnungen kombiniert (Tabelle 1- 9). Für Humaninsulin alleine waren die Ergebnisse vergleichbar (Modul 3 A Abschnitt 3.1.2).

Tabelle 1- 9: Insulin wird in der GKV bei Patienten mit T2DM, welche dem Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin entspringen, mit Metformin und Sitagliptin kombiniert

	Patienten, welche eine Therapie mit Human- und/oder Analoginsulin im 1. Halbjahr 2016 begannen		Anteil ihrer Insulinverordnungen		
	n	%	in Kombination mit	n/N	% [95 % KI]
<b>Wenn Metformin + Sitagliptin nicht ausreichen (A1)</b>	177	76,3	Sitagliptin und Metformin	487/691	70,5 % [63,1 %; 77,8 %]
			Nur Metformin	25/691	3,6 % [1,0 %; 6,2 %]
			Nur Sitagliptin	61/691	8,8 % [4,2 %; 13,5 %]
			Weder noch	118/691	17,1 % [10,7 %; 23,4 %]
<b>Wenn Sulfonylharnstoff* + Sitagliptin nicht ausreichen (A2)</b>	15	6,5	Sitagliptin und Metformin	2/81	2,5 % [nicht berechnet]
			Nur Metformin	3/81	3,7 % [nicht berechnet]
			Nur Sitagliptin	52/81	64,2 % [nicht berechnet]
			Weder noch	24/81	29,6 % [nicht berechnet]
<b>Wenn Metformin + Sulfonylharnstoff + Sitagliptin nicht ausreichen (A3)</b>	40	17,2	Sitagliptin und Metformin	106/234	45,3 % [32,1 %; 58,5 %]
			Nur Metformin	32/234	13,7 % [1,6 %; 25,7 %]
			Nur Sitagliptin	14/234	6,0 % [0,0 %; 13,8 %]
			Weder noch	82/234	35,0 % [20,8 %; 49,3 %]
<b>Gesamt</b>	232	100,0	Sitagliptin und Metformin	595/1006	59,1 % [52,4 %; 65,9 %]
			Nur Metformin	60/1006	6,0 % [2,5 %; 9,4 %]
			Nur Sitagliptin	127/1006	12,6 % [7,7 %; 17,6 %]
			Weder noch	224/1006	22,3 % [16,5 %; 28,1 %]

\* Metformin kontraindiziert oder unverträglich  
Daten von IQVIA, Analysen von MSD

Diese neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse belegen, dass Insulin bzw. Humaninsulin in der für diese Nutzenbewertung relevanten Therapiesituation überwiegend mit Metformin und Sitagliptin kombiniert wird.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Insulin + Metformin + Sitagliptin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin (und eben nicht Insulin+ Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin) haben sich in der praktischen Anwendung bewährt; Endpunktstudien liegen zu jedem der drei Kombinationspartner vor.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegte zVT Humaninsulin + Metformin stellt in der für diese Nutzenbewertung relevanten Therapiesituation eine Ausnahme dar. MSD bittet daher um Änderung der mitgeteilten zVT Humaninsulin + Metformin auf Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin.

Aus Gründen der formalen und inhaltlichen Vollständigkeit zieht MSD für die Nutzenbewertung sowohl die vom G-BA festgelegte als auch die in diesem Dossier von MSD aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellte zVT heran.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die systematische Suche nach Studien für einen direkten Vergleich der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin bzw. der freien Kombination Ertugliflozin + Sitagliptin mit den vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegten bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin erbrachte keine Treffer.

Die systematische Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich (Anker: Placebo) im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin erbrachten nur die VERTIS SITA 2 Studie (Metformin + Sitagliptin + Ertugliflozin 5 mg/15 mg im Vergleich zu Metformin + Sitagliptin + Placebo). Eine entsprechende Studie mit Insulin, welche einen indirekten Vergleich hätte ermöglichen können, fand sich nicht.

Die VERTIS SITA 2 Studie wird herangezogen, um für Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin zu belegen, dass die Hinzugabe von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo das Körpergewicht bzw. den systolischen Blutdruck senkt und im Allgemeinen gut verträglich ist. Die Therapiesituation in der Studie VERTIS SITA 2 entspricht der Anwendung der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin in der Praxis.



### Senkung des Körpergewichts (VERTIS SITA 2 Studie)

Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin kam es durch die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo rasch zu einer Reduktion des Körpergewichts: - 2,51 kg (95 %-KI: [-3,43; -0,59],  $p < 0,001$ ) unter Ertugliflozin 5 mg bzw. -1,88 kg (95 %-KI: [-2,81; -0,95],  $p < 0,001$ ) unter Ertugliflozin 15 mg (Abbildung 1- 1).

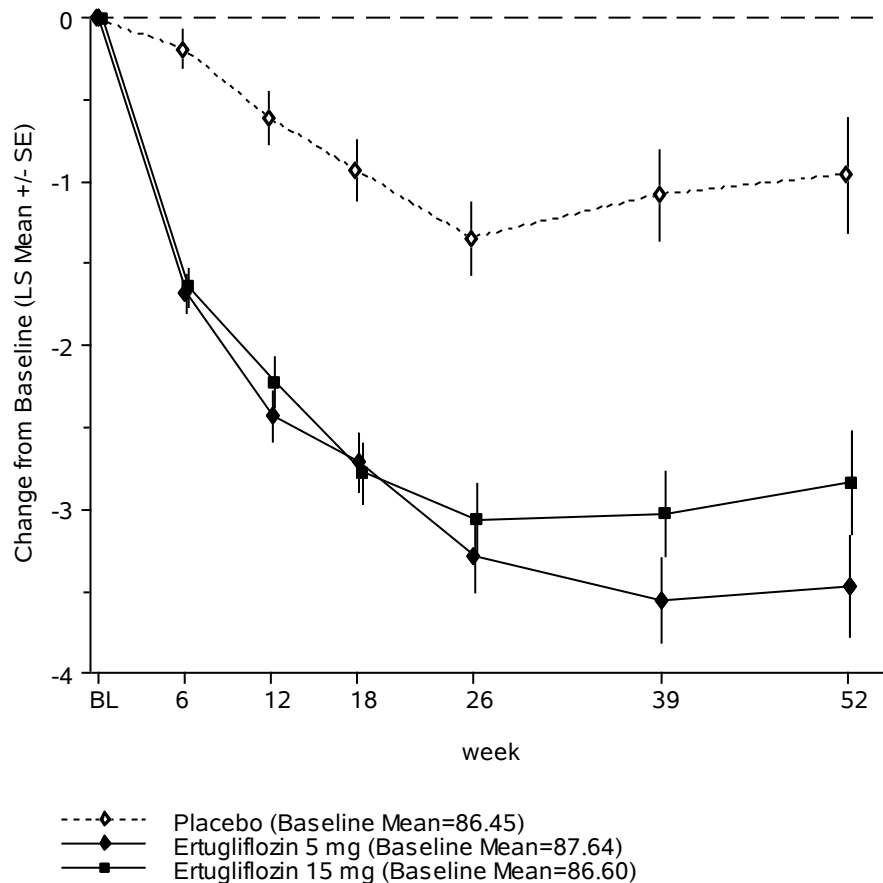


Abbildung 1- 1: Reduktion des Körpergewichts (VERTIS SITA 2 Studie)

### Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks (VERTIS SITA 2 Studie)

Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin kam es durch die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo zu einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdrucks: -4,99 mm Hg (95 %-KI: [-7,82; -2,15]),  $p < 0,001$ ) unter Ertugliflozin 5 mg bzw. -4,92 mm Hg (95 %-KI: [-7,76; -2,07]),  $p < 0,001$ ) unter Ertugliflozin 15 mg (Abbildung 1-2). Die Höhe der Senkung des systolischen Blutdrucks in der VERTIS SITA 2 Studie entsprach etwa 50 % des Behandlungseffektes in der *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) Studie (Abschnitt 3.2.2.). Ergebnisse der VERTIS CV-Endpunktstudie werden für Ende 2019 erwartet.

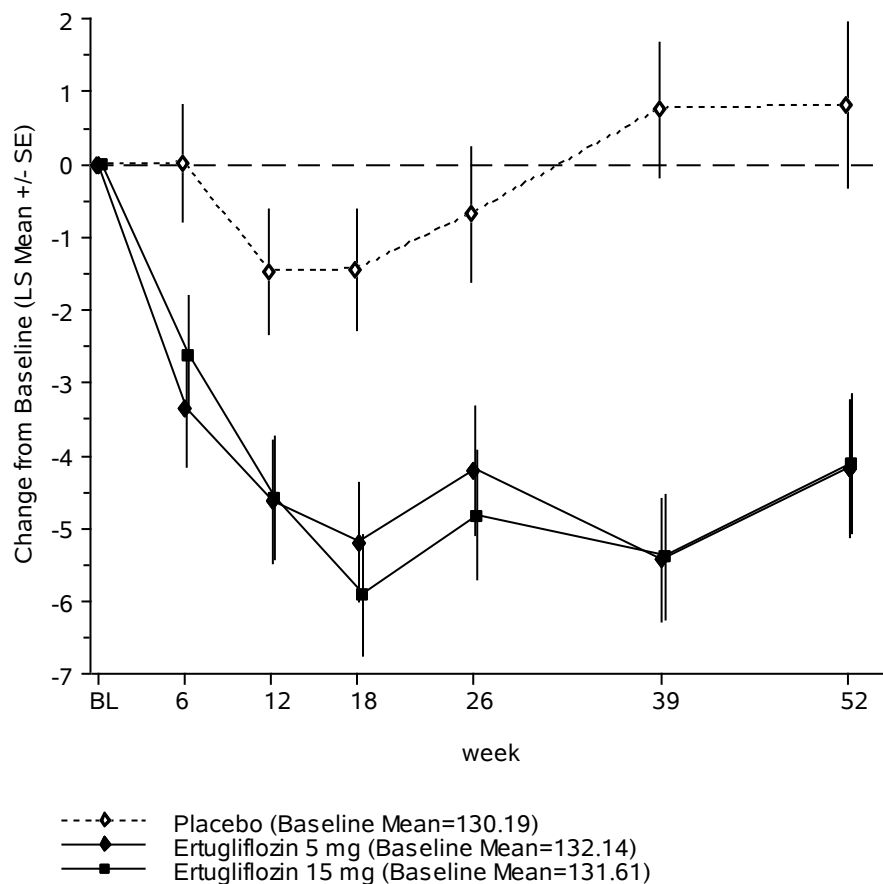


Abbildung 1- 2: Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks (VERTIS SITA 2 Studie)

### **Verträglichkeit (VERTIS SITA 2 Studie)**

Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin wurden bei Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo keine Unterschiede bezüglich der folgenden Endpunkte gesehen:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukose  $\leq 70$  mg/dl,  $\leq 3,9$  mmol/l), trotz einer deutlich stärkeren Blutzuckersenkung im Ertugliflozin 5 mg/15 mg-Arm.
- Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukose  $< 50$  mg/dl,  $< 2,8$  mmol/l), trotz einer deutlich stärkeren Blutzuckersenkung im Ertugliflozin 5 mg/15 mg-Arm.
- Schwere Hypoglykämien (mit medizinischer oder nicht-medizinischer Fremdhilfe), trotz einer deutlich stärkeren Blutzuckersenkung im Ertugliflozin 5 mg/15 mg-Arm.
- Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- Hypovolämien
- Harnwegsinfektionen
- Studienabbruch aufgrund von Genitalmykosen

Überwiegend milde bis moderate Genitalmykosen waren in der VERTIS SITA 2 Studie im Vergleich zu Placebo häufiger. Genitalmykosen sind eine bekannte Nebenwirkung von SGLT2-Hemmern.

Alle Details zur VERTIS SITA 2 Studie finden sich in Modul 4 A unter Abschnitt 4.3.2.3.3.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1- 10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1- 10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht<sup>b</sup></b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
A1	Dreifachkombination: Metformin + Ertugliflozin/Sitagliptin	Ja
A2	Dreifachkombination: Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/Sitagliptin	Ja
A3	Vierfachkombination: Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/Sitagliptin	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Studien für einen direkten Vergleich der Fixdosiskombination Ertugliflozin/Sitagliptin bzw. der freien Kombination Ertugliflozin + Sitagliptin mit den vom G-BA im Änderungsschreiben festgelegten bzw. von MSD in diesem Dossier aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Ertugliflozin/Sitagliptin liegen nicht vor.

Dennoch ist es möglich, für Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in STEGLUJAN<sup>®</sup> enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann, im Vergleich zu einer Umstellung auf die gewählten zVTs (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin) einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten:

1. Bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin kam es in der Studie VERTIS SITA 2 durch die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo zu einer Reduktion des Körpergewichtes sowie zu einer deutlichen Senkung des systolischen Blutdrucks, in Höhe von etwa 50 % des Behandlungseffektes in der ALLHAT Studie (Modul 3 A Abschnitt 3.2.2.). Dies sind Effekte, welche von Insulin nicht bekannt sind. In Bezug auf die Reduktion des Körpergewichtes sowie in Bezug auf eine deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks resultiert somit ein Vorteil von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin.
2. Überwiegend milde bis moderate Genitalmykosen waren in der VERTIS SITA 2 Studie im Vergleich zu Placebo häufiger, ohne dass es deswegen zu häufigeren Studienabbrüchen kam. Genitalmykosen sind eine bekannte Nebenwirkung von SGLT2-Hemmern. In diesem Punkt resultiert ein Nachteil von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin. Insgesamt belegen die Ergebnisse der Studie VERTIS SITA 2, dass bei Patienten mit einer Vortherapie bestehend aus Metformin + Sitagliptin die Hinzugabe von Ertugliflozin vs. Placebo gut verträglich ist. Unerwünschte Ereignisse - über die der Einzelwirkstoffe hinaus - wurden nicht beobachtet.
3. Ein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko ist weder für Sitagliptin noch für Ertugliflozin zu erwarten. Hypoglykämien sind allerdings eine bekannte Nebenwirkung von Insulin. Daraus resultiert ein deutlicher Vorteil von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber einer Therapie mit Insulin.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

4. Ebenfalls evident ist, dass der Therapieaufwand unter einer oralen Dreifachkombination, welche Ertugliflozin/Sitagliptin enthält, für Patienten und Ärzte erheblich geringer ist als mit einer insulinbasierten zVT (Injektionstherapie, Blutzuckerselbstkontrollen, Patientenschulung, Überweisung zu Spezialisten, etc.).
5. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin wurde in der *Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin* (TECOS) Studie belegt. Die Effekte von Ertugliflozin auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität werden in der *Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease* (VERTIS CV) Studie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie werden Ende 2019 erwartet.

Tabelle 1- 11: Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu einer Umstellung auf die gewählten zVTs (Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin)

<b>Positive Effekte von Ertugliflozin/Sitagliptin</b>	<b>Negativer Effekt von Ertugliflozin/Sitagliptin</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Senkung des Körpergewichts (<i>Insulin: Gewichtssteigerung</i>)</li> <li>• Deutliche Senkung des systolischen Blutdrucks Etwa 50 % des Behandlungseffektes in der ALLHAT Studie (Modul 3 A Abschnitt 3.2.2.). Ergebnisse der VERTIS CV-Endpunktstudie werden für Ende 2019 erwartet. (<i>Insulin: Blutdruckneutral</i>)</li> <li>• Kein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien zu erwarten (<i>Insulin: (Schwere) Hypoglykämien</i>)</li> <li>• Erheblich geringerer Therapieaufwand für Patienten und Ärzte (<i>Insulin: Injektionstherapie, Blutzuckerselbstkontrollen, Patientenschulung, Überweisung zu Spezialisten, etc.</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genitalmykosen (Nebenwirkung der SGLT2-Hemmer)</li> </ul>

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

STEGLUJAN<sup>®</sup> ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, wenn der Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in der Fixdosiskombination enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann. Der G-BA setzt im Änderungsschreiben zur zVT voraus, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen bzw. Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist Sulfonylharnstoff einzusetzen. Demzufolge kann bei einer Vortherapie mit Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin nicht zu einer metforminhaltigen Therapie eskaliert werden.

Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung Patientengruppen, welche anhand ihrer antidiabetischen Vortherapie zu charakterisieren sind:

- A1** Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- A2** Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- A3** Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Therapieempfehlungen sehen orale Dreifachkombinationen als eine mögliche Option zur Therapie des T2DM vor, wenn unter einer dualen Kombination die individuellen HbA1c-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielwerte nicht mehr erreicht werden. Da in den Leitlinien meist eine sequenzielle Therapieintensivierung empfohlen wird, wird eine orale Dreifachtherapie in Deutschland am häufigsten dann zum Einsatz kommen, wenn Patienten unter einer dualen Kombination mit Metformin und Sitagliptin ihr individuelles Therapieziel nicht mehr erreichen.

Die Hinzugabe des SGLT-2-Hemmers Ertugliflozin als dritte Substanz führt in diesem Fall nicht nur zu einer signifikanten Absenkung des HbA1c-Werts, sondern senkt Gewicht und Blutdruck, sodass gleich mehrere Faktoren positiv beeinflusst werden.

Diese Art der Behandlung ist nun mit Ertugliflozin/Sitagliptin besonders einfach durchführbar, denn die Tablettenzahl bleibt überschaubar. Arzneimittelinteraktionen sind nicht zu erwarten, da Ertugliflozin und Sitagliptin getrennt abgebaut werden und nicht hypoglykämisieren. Unerwünschte Ereignisse - über die der Einzelwirkstoffe hinaus - wurden bisher nicht beobachtet.

Vorteile einer frühen bzw. früheren Insulintherapie sind in Bezug auf diabetesrelevante Endpunkte nicht belegt. Insulin erhöht das Körpergewicht und birgt ein intrinsisches Risiko für (schwere) Hypoglykämien. Der Therapieaufwand ist erheblich. Zudem werden die meisten Patienten eine orale Behandlung einer Insulintherapie vorziehen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1- 12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1- 12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A1	Dreifachkombination: Metformin + Ertugliflozin/Sitagliptin	165.898 bis 187.665
A2	Dreifachkombination: Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/Sitagliptin	3.723 bis 5.258
A3	Vierfachkombination: Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/Sitagliptin	14.407 bis 15.361

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1- 13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1- 13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A1	Dreifachkombination: Metformin + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Metformin</i> + <i>Ertugliflozin<sup>b</sup></i> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht quantifizierbar	165.898 bis 187.665
A2	Dreifachkombination: Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Sulfonylharnstoff</i> + <i>Ertugliflozin<sup>b</sup></i> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht quantifizierbar	3.723 bis 5.258
A3	Vierfachkombination: Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Metformin</i> + <i>Sulfonylharnstoff</i> + <i>Ertugliflozin<sup>b</sup></i> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht quantifizierbar	14.407 bis 15.361
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar.</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1- 14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1- 14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A1	Dreifachkombination:	1.180,39 €	195.824.340 €
	Metformin	-	-
	+ Ertugliflozin/ Sitagliptin	1.249,38 €	234.464,898 €
A2	Dreifachkombination:	1.176,52 €	4.380.184 €
	Sulfonylharnstoff	-	-
	+ Ertugliflozin/ Sitagliptin	1.329,62 €	6.991.142 €
A3	Vierfachkombination:	1.211,01 €	17.447.021 €
	Metformin	-	-
	+ Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	1.433,10 €	22.013.849 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1- 15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1- 14.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
217.651.545 €
-
263.469.889 €

Geben Sie in Tabelle 1- 16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1- 16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A1	Dreifachkombination: Metformin + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Metformin</i> + <i>Ertugliflozin<sup>b</sup></i> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.180,39 €	195.824.340 €
			-	-
A2	Dreifachkombination: Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Sulfonylharnstoff</i> + <i>Ertugliflozin<sup>b</sup></i> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.176,52 €	4.380.184 €
			-	-
A3	Vierfachkombination: Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Metformin</i> + <i>Sulfonylharnstoff</i> + <i>Ertugliflozin<sup>b</sup></i> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.329,62 €	6.991.142 €
			-	-
			1.211,01 €	17.447.021 €
			-	-
			1.433,10 €	22.013.849 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar.

Geben Sie in Tabelle 1- 17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1- 16.*

Tabelle 1- 17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
217.651.545 €
-
263.469.889 €

*Geben Sie in Tabelle 1- 18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- 18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A1	Dreifachkombination: Metformin + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Humaninsulin + Metformin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Metformin</i> + <i>Ertugliflozin</i> <sup>b</sup> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken.	636,13 €- 1.448,45 €	105.532.695 €- 271.823.369 €
		Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin		1.141,13 €- 1.953,45 €	189.311.185 €- 366.594.194 €
		Humaninsulin + Empagliflozin <sup>c</sup>		1.260,57 €- 2.003,90 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor.
		Humaninsulin + Liraglutid <sup>c</sup>		1.935,38 €- 3.246,18 €	
A2	Dreifachkombination: Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Humaninsulin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Sulfonylharnstoff</i> + <i>Ertugliflozin</i> <sup>b</sup> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken.	601,64 € 1.344,97 €	2.239.906 €- 7.071.852 €
		Humaninsulin + Empagliflozin <sup>c</sup>		1.260,57 €- 2.003,90 €	Es liegen keine ausreichend genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapiekosten vor.
		Humaninsulin + Liraglutid <sup>c</sup>		1.935,38 €- 3.246,18 €	
A3	Vierfachkombination: Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin/ Sitagliptin	Humaninsulin + Metformin	Patienten mit T2DM, bei denen <i>Metformin</i> + <i>Sulfonylharnstoff</i> + <i>Ertugliflozin</i> <sup>b</sup> oder <i>Sitagliptin</i> den Blutzucker nicht ausreichend senken.	636,13 €- 1.448,45 €	9.164.725 €- 22.249.640 €
		Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin		1.141,13 €- 1.953,45 €	16.440.260 €- 30.006.945 €
		Humaninsulin + Empagliflozin <sup>c</sup>		1.260,57 €- 2.003,90 €	Es liegen keine ausreichend

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Humaninsulin + Liraglutid <sup>c</sup>		1.935,38 €- 3.246,18 €	genauen Patientenzahlen für die Berechnung der Jahrestherapie- kosten vor.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Ertugliflozin als Monopräparat bzw. Ertugliflozin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar.</p> <p>c: Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die nachfolgend beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle in diesem Dossier dargestellten Anwendungsgebiete.

In der Fach- und Gebrauchsinformation von STEGLUJAN<sup>®</sup> werden keine für orale Antidiabetika der Wirkstoffklasse der SGLT2-Hemmer/DPP-4-Hemmer hinausgehenden Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt.

Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.

Detaillierte Informationen zur Anwendung, Dosierung und Einnahme, zu Wechselwirkungen und Warnhinweisen sowie zur Anwendung bei bestimmten Patientengruppen sind der Fachinformation von STEGLUJAN<sup>®</sup> zu entnehmen und werden im Folgenden zusammengefasst. Weitere Informationen siehe auch Abschnitt 3.4 in Modul 3 A.

### Dosierung und Art der Anwendung

#### *Dosierung*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, welche die Anfangsdosis vertragen, auf 15 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal täglich erhöht werden.

Bei Patienten, die mit Ertugliflozin behandelt werden und auf STEGLUJAN<sup>®</sup> umgestellt werden, kann die Ertugliflozin-Dosis beibehalten werden.

Wenn STEGLUJAN<sup>®</sup> in Kombination mit Insulin oder mit einem Insulin-Sekretagogum (einem Arzneimittel zur Anregung der Insulinsekretion) angewendet wird, kann es notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Bei Patienten mit einer Hypovolämie wird empfohlen, diese vor Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> entsprechend zu korrigieren.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Falls eine Einnahme vergessen wurde, sollte diese nachgeholt werden, sobald der Patient daran denkt. Die Patienten sollten nicht die doppelte Dosis STEGLUJAN<sup>®</sup> am selben Tag einnehmen.

***Art der Anwendung***

STEGLUJAN<sup>®</sup> sollte einmal täglich am Morgen unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei Schluckbeschwerden kann die Tablette zerteilt oder zermahlen werden, da es sich um eine Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung handelt.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Allgemeines***

STEGLUJAN<sup>®</sup> sollte nicht bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus angewendet werden.

***Akute Pankreatitis***

Die Anwendung von Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten informiert werden, dass anhaltende starke Bauchschmerzen das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis sein können. Nach Absetzen von Sitagliptin wurde ein Abklingen der Pankreatitis beobachtet (mit oder ohne supportive Behandlung), aber es wurde auch über sehr seltene schwerwiegende Fälle nekrotisierender oder hämorrhagischer Pankreatitis und/oder Todesfälle berichtet. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sind STEGLUJAN<sup>®</sup> sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis ist die Therapie mit STEGLUJAN<sup>®</sup> nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

***Hypotonie/Hypovolämie***

Ertugliflozin verursacht eine osmotische Diurese, die zu einer intravaskulären Volumenkontraktion führen kann. Demzufolge kann eine symptomatische Hypotonie nach Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder CrCl unter 60 ml/min), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei Patienten, die Diuretika einnehmen, oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> sollte der Volumenstatus überprüft und, sofern angezeigt, korrigiert werden. Die Patienten sind auf entsprechende Anzeichen und Symptome einer Hypotonie/Hypovolämie nach Therapiebeginn zu überwachen.

Aufgrund des Wirkmechanismus induziert Ertugliflozin eine osmotische Diurese und führt zu einem Anstieg des Serumkreatinins und einer Abnahme der eGFR. Anstieg des Serumkreatinins und Abnahme der eGFR waren bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion stärker ausgeprägt.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Fall von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird empfohlen, die Patienten, die STEGLUJAN<sup>®</sup> erhalten, sorgfältig hinsichtlich ihres Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Laboruntersuchungen einschließlich Bestimmung des Hämatokriten) und ihrer Elektrolytwerte zu überwachen. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> sollte in Betracht gezogen werden bis der Flüssigkeitsverlust korrigiert wurde.

***Diabetische Ketoazidose (DKA)***

Seltene Fälle von DKA, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit Natrium-Glucose-Co-Transporter 2(SGLT2)-Inhibitoren erhielten. Im Rahmen von klinischen Studien mit Ertugliflozin wurden ebenfalls Fälle berichtet. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Ertugliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer DKA muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine DKA hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine DKA prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2 Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen [LADA] oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von STEGLUJAN<sup>®</sup> bei Patienten mit Typ-1 Diabetes ist bisher nicht belegt und STEGLUJAN<sup>®</sup> sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1 Diabetes angewendet werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1 Diabetes mit SGLT2-Inhibitoren behandelt werden.

***Amputationen der unteren Gliedmaßen***

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

***Eingeschränkte Nierenfunktion***

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin hängt von der Nierenfunktion ab, sodass die Wirksamkeit bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion verringert ist, und wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ausbleibt.

Der Beginn einer Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> wird bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl unter 60 ml/min nicht empfohlen. Bei einer eGFR anhaltend unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl anhaltend unter 45 ml/min sollte die Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> aufgrund einer verringerten Wirksamkeit abgebrochen werden.

Die Überwachung der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn der Behandlung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung.
- Häufiger bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl unter 60 ml/min.

***Hypoglykämie bei gemeinsamer Anwendung mit Insulin und Insulin-Sekretagoga***

Ertugliflozin kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen, wenn es gemeinsam mit Insulin und/oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird, da diese bekanntlich Hypoglykämien verursachen. Bei der Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff wurden Hypoglykämien beobachtet. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> notwendig sein die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu minimieren.

### ***Genitale Pilzinfektionen***

Ertugliflozin erhöht das Risiko für genitale Pilzinfektionen. In klinischen Studien mit SGLT2-Inhibitoren kam es bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und bei Männern ohne Beschneidung mit höherer Wahrscheinlichkeit zu genitalen Pilzinfektionen. Diese Patienten sollten entsprechend überwacht und ggf. behandelt werden.

### ***Harnwegsinfektionen***

Die Glucoseausscheidung über den Urin kann mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen einhergehen. Die Inzidenzen für Harnwegsinfektionen unterschieden sich in den Patientengruppen unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,0 % und 4,1 %) sowie der Placebogruppe (3,9 %) nicht nennenswert voneinander. Die meisten Ereignisse waren leicht bis moderat und es wurden keine schwerwiegenden Fälle berichtet. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.

### ***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen schließen Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom ein. Das Auftreten dieser Reaktionen erfolgte innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Behandlung, einigen Berichten zufolge nach der ersten Dosis. Falls ein Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, ist STEGLUJAN<sup>®</sup> abzusetzen. Andere mögliche Ursachen für das Ereignis sind abzuklären und eine alternative Diabetesbehandlung ist einzuleiten.

### ***Bullöses Pemphigoid***

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren einschließlich Sitagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet. Falls ein Verdacht auf bullöses Pemphigoid besteht, ist STEGLUJAN<sup>®</sup> abzusetzen.

### ***Ältere Patienten***

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für eine Hypovolämie haben. Patienten über 65 Jahre, die mit Ertugliflozin behandelt wurden, hatten eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie als jüngere Patienten. STEGLUJAN<sup>®</sup> hat wahrscheinlich bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine geringere Wirksamkeit.

### ***Herzinsuffizienz***

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association) Klasse I-II vor. Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Ertugliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III-IV vor.

### ***Urin-Laboruntersuchungen***

Aufgrund des Wirkmechanismus von Ertugliflozin fallen Urintests auf Glucose bei mit STEGLUJAN<sup>®</sup> behandelten Patienten positiv aus. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

### ***Einfluss auf den 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG) Assay***

Die Überwachung der Blutzuckerkontrolle mit Hilfe des 1,5-AG Assays wird aufgrund unzuverlässiger Messergebnisse des 1,5-AG Assays bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die SGLT2-Inhibitoren enthalten, nicht empfohlen. Zur Blutzuckerkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit STEGLUJAN<sup>®</sup> durchgeführt. Diese Studien wurden jedoch mit Ertugliflozin und Sitagliptin, den in STEGLUJAN<sup>®</sup> enthaltenen Einzelwirkstoffen, durchgeführt.

### ***Ertugliflozin***

#### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

##### Diuretika

Ertugliflozin kann die diuretische Wirkung von Diuretika verstärken und so das Risiko für eine Dehydratation und Hypotonie erhöhen.

##### Insulin und Insulin-Sekretagoga

Insulin und Insulin-Sekretagoga wie Sulfonylharnstoffe verursachen Hypoglykämien. Ertugliflozin kann das Risiko für eine Hypoglykämie erhöhen, sofern es gemeinsam mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum angewendet wird. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit STEGLUJAN<sup>®</sup> notwendig sein, die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu reduzieren.

#### *Pharmakokinetische Wechselwirkungen*

##### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin*

Ertugliflozin wird hauptsächlich mittels Metabolisierung durch UGT1A9 und UGT2B7 ausgeschieden.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Ertugliflozin durch Sitagliptin, Metformin, Glimepirid oder Simvastatin nach Einmalgabe nicht beeinflusst wird.

Die mehrfache Gabe von Rifampicin (ein UGT- und CYP-Induktor) führt zu einer Reduktion der AUC und  $C_{max}$  von Ertugliflozin um 39 % bzw. 15 %. Diese Reduktion der Exposition wird als klinisch nicht relevant erachtet, sodass keine Dosisanpassung empfohlen wird. Ein

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinisch relevanter Einfluss durch andere Enzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Der Einfluss von UGT-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Ertugliflozin wurde klinisch nicht untersucht. Ein möglicher Anstieg der Exposition von Ertugliflozin durch Hemmung von UGT wird nicht als klinisch relevant angesehen.

*Wirkungen von Ertugliflozin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass Ertugliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin, Metformin und Glimepirid hat.

Die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Ertugliflozin führte zu einem Anstieg der AUC und  $C_{\max}$  von Simvastatin um 24 % bzw. 19 % und zu einem Anstieg der AUC und  $C_{\max}$  von Simvastatinsäure um 30 % bzw. 16 %. Der Mechanismus für den leichten Anstieg von Simvastatin und Simvastatinsäure ist nicht bekannt und wird nicht durch eine Hemmung von OATP durch Ertugliflozin verursacht. Diese Anstiege werden als klinisch nicht relevant erachtet.

**Sitagliptin***Pharmakokinetische Wechselwirkungen**Wirkungen anderer Arzneimittel auf Sitagliptin*

Sitagliptin wird vorwiegend unverändert über den Urin eliminiert, seine Metabolisierung spielt eine untergeordnete Rolle. *In vitro* Studien deuten darauf hin, dass CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, das hauptverantwortliche Enzym für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin ist.

Die Metabolisierung könnte jedoch bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder bei terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder mit terminaler Niereninsuffizienz verändern.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes oder bei gesunden Probanden deuten darauf hin, dass Metformin und Ciclosporin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin haben.

*Wirkungen von Sitagliptin auf andere Arzneimittel*

In Arzneimittelwechselwirkungsstudien hatte Sitagliptin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Rosiglitazon, Glibenclamid, Simvastatin, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva.

*Digoxin:* Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage erhöhte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma-C<sub>max</sub> stieg um durchschnittlich 18 % an. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von STEGLUJAN<sup>®</sup> bei Schwangeren vor. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Ertugliflozin bei Schwangeren vor. Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien kann Ertugliflozin die Entwicklung und Reifung der Nieren beeinflussen. Deshalb sollte STEGLUJAN<sup>®</sup> während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob die in STEGLUJAN<sup>®</sup> enthaltenen Einzelwirkstoffe in die Muttermilch übergehen oder ob diese Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder oder auf die Milchbildung haben. Es wurden keine Studien bei laktierenden Tieren mit der in STEGLUJAN<sup>®</sup> enthaltenen Wirkstoffkombination durchgeführt. Ertugliflozin und Sitagliptin gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Ertugliflozin hatte Auswirkungen auf deren Nachkommen. Bei juvenilen Ratten wurden pharmakologisch vermittelte Auswirkungen beobachtet. Da die Reifung der Nieren beim Menschen in der Gebärmutter und während der ersten 2 Lebensjahre bei möglicher Exposition durch das Stillen stattfindet, kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. STEGLUJAN<sup>®</sup> sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### ***Fertilität***

Die Auswirkung von STEGLUJAN<sup>®</sup> auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Ertugliflozin oder Sitagliptin auf die Fertilität beobachtet.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

STEGLUJAN<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass unter Sitagliptin über Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurde. Zudem sollten die Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Anwendung von STEGLUJAN<sup>®</sup> in Kombination mit Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum das Risiko für eine Hypoglykämie besteht und das Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie wie z. B. orthostatischer Schwindel erhöht ist.

### **Pharmakovigilanzsystem**

MSD stellt sicher, dass das Pharmakovigilanz-System vor Produkteinführung und während der Vermarktung des Produkts funktionsfähig ist.