

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ertugliflozin (STEGLATRO®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg).....	18
Tabelle 1-8: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg).....	20
Tabelle 1-9: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereigniszeitanalysen der Studie VERTIS CV	23
Tabelle 1-10: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte (rekurrente Ereignisse) der Studie VERTIS CV	25
Tabelle 1-11: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS CV	26
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	39
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
AEOSI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
CMQ	Customized MedDRA Query
CrCl	Kreatinin-Clearance
CV	Kardiovaskulär (Cardiovascular)
CYP	Cytochrom P450
DECLARE- TIMI 58	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events
DKA	Diabetische Ketoazidose
e-GFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
ER	Unter Ausschluss der Notfallmedikation (Excluding Rescue Therapy)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IR	Inklusive Notfallmedikation (Including Rescue Therapy)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LADA	Latenter Autoimmundiabetes
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Herzinfarkt (Myocardial Infarction)
NPH	Neutral Protamin Hagedorn

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OATP	Organo-Anion-Transporter
PIONEER-6	Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGLT-2	Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (Sodium glucose cotransporter-2)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SUSTAIN-6	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
T2DM	Typ-2 Diabetes Mellitus
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase
VERTIS CV	eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial
VERTIS SU	eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety SulfonylUrea Trial
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 1-2) 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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
Anschrift:	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ertugliflozin	
Handelsname:	STEGLATRO® 5 mg Filmtabletten STEGLATRO® 15 mg Filmtabletten	
ATC-Code:	A10BK04	
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	41656	
Pharmazentralnummer (PZN)	STEGLATRO® 5 mg Filmtabletten	
	14 Filmtabletten (Muster)	16351635
	28 Filmtabletten	16351641
	30 x 1 Filmtabletten (Klinikpackung)	16351658
	98 Filmtabletten	16351664
	STEGLATRO® 15 mg Filmtabletten	
	28 Filmtabletten	16351670
	30 x 1 Filmtabletten (Klinikpackung)	16351687
	98 Filmtabletten	16351693
ICD-10-GM-Code	E11.20; E11.30; E11.40; E11.50; E11.72; E11.90	
Alpha-ID	I111702; I99195; I99196; I2109; I99016; I99208; I99014; I110901; I111717; I99031; I99034; I99176; I99048; I99043	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Steglatro ist zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:	22.10.2021 ^c	
<ul style="list-style-type: none"> Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist. 		A
<ul style="list-style-type: none"> Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. <p>Zu Studienergebnissen im Hinblick auf die Kombinationen von Therapien, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, die kardiovaskulären Ereignisse und die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.^b</p>		B, C, D, E ^d

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Wortlaut der Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 können der beigegeführten Fachinformation entnommen werden.</p> <p>c: Im Rahmen einer Zulassungsänderung wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (initial zugelassen am 21.03.2018, Arzneimittel war bisher nicht im Handel) lautete: „STEGLATRO® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt: • Als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist. • Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. (Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1)“</p> <p>d: Die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wird gesondert in den Modulen 3E und 4E beschrieben.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

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 1-6 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Ertugliflozin in der Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder <u>Glimepirid</u>) <i>oder</i> Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> Metformin + Liraglutid ^c <i>oder</i> Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.
C	Ertugliflozin in der Dreifachtherapie	Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> Humaninsulin + Empagliflozin ^c <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid ^c <i>oder</i> Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.
D	Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^c oder Liraglutid ^c).
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	SoC+Placebo ^d
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).</p> <p>d: SoC+Placebo: eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den relevanten nationalen Leitlinien.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

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

Am 14. Dezember 2018 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Beratungsanforderungen 2018-B-215 und 2018-B-216). Dabei wurden die zVT für die Anwendungsgebiete A-D vom G-BA wie folgt bestimmt.

Im Anwendungsgebiet A wurde vom G-BA für Ertugliflozin in der Monotherapie als zVT Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) bestimmt.

MSD folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Im Anwendungsgebiet B wurde vom G-BA für Ertugliflozin in der Zweifachtherapie als zVT Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid, nur in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, oder Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist, bestimmt.

Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

MSD folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Im Anwendungsgebiet C wurde vom G-BA für Ertugliflozin in der Dreifachtherapie als zVT Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) nicht ausreichend wirksam sind, bestimmt.

Für Liraglutid und Empagliflozin gelten darüber hinaus die Einschränkungen, dass diese Wirkstoffe nur in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zVT fungieren.

MSD folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Anwendungsgebiet D wurde vom G-BA für eine Therapie mit Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin als zVT die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid) bestimmt.

Für Liraglutid und Empagliflozin gelten darüber hinaus die Einschränkungen, dass diese Wirkstoffe nur in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zVT fungieren.

MSD folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Das Anwendungsgebiet E umfasst erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko. Die zVT für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch ihrer makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß den entsprechenden nationalen Leitlinien, operationalisiert als Standard of Care (SoC) + Placebo.

Diese Patientengruppe mit hohem kardiovaskulärem Risiko weist bezüglich der Behandlung ihres T2DM und der kardiovaskulären Risikofaktoren bereits einen fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auf. So werden die Patienten in der, in diesem Dossier vorgestellten, Studie eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV) zu Baseline bereits umfassend und extensiv mit Antidiabetika und kardiovaskulärer Medikation behandelt: 98 % aller Patienten haben bereits eine antidiabetische Vortherapie, über 60 % werden mit einer Kombinationstherapie von zwei oder mehr Antidiabetika behandelt und 47 % sind schon mit Insulin therapiert. Analog erhalten bereits 95 % aller Patienten bereits eine antihypertensive Medikation, 89 % werden mit Antikoagulantien behandelt und 84 % bekommen bereits eine lipidsenkende Therapie.

In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurden die kardiovaskulären Endpunktstudien Empagliflozin Cardiovascular Outcome Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME), Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE- TIMI 58), A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER-6) sowie Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) als geeignet erachtet, um gegenüber der zVT SoC+Placebo einen Vergleich anzustellen und eine Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen.

MSD folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisheriger Nutzenbewertungsbeschlüsse durch den G-BA für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko.

Im Zuge des Beratungsgesprächs vom 25. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-234) kam es zu einer Änderung der zVT und einer damit verbundenen Änderung der Teilpopulationen. Diese lautet nun wie folgt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Patienten individuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

–Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),

–Metformin+Sitagliptin,

–Metformin+Empagliflozin,

–Metformin+Liraglutid

a2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

–Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Metformin+Liraglutid *oder*

–Metformin+Dapagliflozin

b1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Metformin+Empagliflozin+Sitagliptin, *oder*

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid

b2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Metformin+Empagliflozin+Liraglutid, *oder*

–Metformin+Dapagliflozin+Liraglutid

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

c1) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Humaninsulin+Metformin

c2) für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

–Humaninsulin+Metformin+Empagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Dapagliflozin, *oder*

–Humaninsulin+Metformin+Liraglutid

d1) für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

–Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf.+Metformin *oder* Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

d2) für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

–Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf.+Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid *oder* Dapagliflozin, bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Die Struktur des Dossiers wurde auf Basis der ursprünglichen zVT aufgebaut. Die Änderung der zVT im Dossier war nicht mehr umsetzbar aufgrund der kurzen Zeit zwischen der Änderung der zVT und dem Datum der Dossiereinreichung. Daher beruht die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ertugliflozin auf der ursprünglich vergebenen zVT und dem damit einhergehenden Dossieraufbau. Unabhängig davon stellen die mit dem Dossier eingereichten Daten aus Sicht von MSD auch für die vom G-BA neu formulierten Teilpopulationen die bestverfügbare und klinisch relevante Evidenz dar.

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)

STEGLATRO® ist bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

Ertugliflozin in der Monotherapie (Anwendungsgebiet A)

Im Anwendungsgebiet A werden im Speziellen erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM betrachtet, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A

Da keine relevante Studie identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Ertugliflozin in diesem Anwendungsgebiet nicht belegt.

Ertugliflozin in der Zweifachtherapie (Anwendungsgebiet B)

Im Anwendungsgebiet B werden im Speziellen erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM betrachtet, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet B

Die im Anwendungsgebiet B eingeschlossene Studie eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety SulfonylUrea Trial (VERTIS SU) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Dabei werden jeweils die Dosierungen von Ertugliflozin 5 mg und 15 mg getrennt dargestellt. Eine entsprechende Übersicht liefern Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8.

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 5 mg)

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepirid	
	Ertugliflozin 5 mg (N ^b =445)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Gesamtmortalität				
Gesamtmortalität	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Morbidität				
<i>Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität</i>				
MACE plus ^e	3 (0,7)	1 (0,2)	2,93 [0,31; 28,08]	0,328
Kardiovaskulärer Tod	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2 (0,4)	1 (0,2)	1,96 [0,18; 21,48]	0,577
Hospitalisierung wegen instabilen Angina Pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
<i>Hypoglykämien</i>				
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL ER	2 (0,4)	23 (5,3)	0,09 [0,02; 0,36]	<0,001
Schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER)	0 (0,0)	4 (0,9)	0,11 [0,01; 2,01]	0,043
Unerwünschte Ereignisse				
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>				
Jedes UE	212 (47,6)	214 (49,2)	0,97 [0,84; 1,11]	0,645
Schwerwiegende UE	16 (3,6)	5 (1,1)	3,13 [1,16; 8,46]	0,018
Nicht-schwere UE	206 (46,3)	212 (48,7)	0,95 [0,83; 1,09]	0,468
Schwere UE	12 (2,7)	6 (1,4)	1,96 [0,74; 5,16]	0,168
Therapieabbruch wegen UE	9 (2,0)	10 (2,3)	0,88 [0,36; 2,14]	0,778
Jedes UE ohne	212 (47,6)	214 (49,2)	0,97 [0,84; 1,11]	0,645

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: VERTIS SU^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 5 mg vs. Glimperid	
krankheitsbezogene Ereignissen				
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	16 (3,6)	5 (1,1)	3,13 [1,16; 8,46]	0,018
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	12 (2,7)	6 (1,4)	1,96 [0,74; 5,16]	0,168
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt</i>				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	29 (6,5)	22 (5,1)	1,29 [0,75; 2,21]	0,355
Hypovolämie (CMQ) IR	5 (1,1)	3 (0,7)	1,63 [0,39; 6,78]	0,498
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	1 (0,2)	1 (0,2)	0,98 [0,06; 15,58]	0,987
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Ketoazidose (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (männlich)</i>				
	Ertugliflozin 5 mg (N^f=227)	Glimperid (N^f=224)	Relatives Risiko [95 %-KI]^c	Behandlungseffekt p-Wert^d
Genital Mycotic Infections (CMQ) (Male) IR	7 (3,1)	0 (0,0)	n.a.	0,008
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (weiblich)</i>				
	Ertugliflozin 5 mg (N^g=218)	Glimperid (N^g=211)	Relatives Risiko [95 %-KI]^c	Behandlungseffekt p-Wert^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	13 (6,0)	3 (1,4)	4,19 [1,21; 14,51]	0,013
<p>a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten)</p> <p>b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.</p> <p>f: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich)</p> <p>g: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich)</p> <p>ER: excluding rescue therapy; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CMQ: Customised MedDRA Query; IR: including rescue therapy; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); n.a.:</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Ertugliflozin 5 mg vs. Glimepirid
not applicable (nicht anwendbar)		

Tabelle 1-8: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS SU (Ertugliflozin 15 mg)

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepirid	
	Ertugliflozin 15 mg (N ^b =435)	Glimepirid (N ^b =435)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Gesamtmortalität				
Gesamtmortalität	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Morbidität				
<i>Kardiovaskuläre und zerebrale Morbidität</i>				
MACE plus ^e	3 (0,7)	1 (0,2)	2,93 [0,31; 28,08]	0,328
Kardiovaskulärer Tod	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Nicht-tödlicher Schlaganfall	2 (0,4)	1 (0,2)	1,96 [0,18; 21,48]	0,577
Hospitalisierung wegen instabilen Angina Pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,323
<i>Hypoglykämien</i>				
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL ER	1 (0,2)	23 (5,3)	0,04 [0,01; 0,32]	<0,001
Schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER)	0 (0,0)	4 (0,9)	0,11 [0,01; 2,06]	0,045
Unerwünschte Ereignisse				
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>				
Jedes UE	228 (52,4)	214 (49,2)	1,07 [0,93; 1,21]	0,343
Schwerwiegende UE	9 (2,1)	5 (1,1)	1,80 [0,61; 5,33]	0,281
Nicht-schwere UE	225 (51,7)	212 (48,7)	1,06 [0,93; 1,21]	0,378
Schwere UE	11 (2,5)	6 (1,4)	1,83 [0,68; 4,91]	0,221
Therapieabbruch wegen UE	21 (4,8)	10 (2,3)	2,10 [1,00; 4,41]	0,044
Jedes UE ohne krankheitsbezogene Ereignissen	228 (52,4)	214 (49,2)	1,07 [0,93; 1,21]	0,343
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignissen	9 (2,1)	5 (1,1)	1,80 [0,61; 5,33]	0,281
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignissen	11 (2,5)	6 (1,4)	1,83 [0,68; 4,91]	0,221
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt</i>				
Harnwegsinfektionen (CMQ)	24 (5,5)	22 (5,1)	1,09 [0,62; 1,92]	0,762

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: VERTIS SU ^a	Patienten mit Ereignis n (%)		Ertugliflozin 15 mg vs. Glimepirid	
IR				
Hypovolämie (CMQ) IR	2 (0,5)	3 (0,7)	0,67 [0,11; 3,97]	0,654
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Fraktur (adjudiziert) IR	1 (0,2)	1 (0,2)	1,00 [0,06; 15,94]	1,000
Pankreatitis (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0,317
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	2 (0,5)	0 (0,0)	n.a.	0,157
Ketoazidose (adjudiziert) IR	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (männlich)				
	Ertugliflozin 15 mg (N^f=191)	Glimepirid (N^f=224)	Relatives Risiko [95 %-KI]^c	Behandlungs- effekt p-Wert^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	4 (2,1)	0 (0,0)	n.a.	0,030
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (weiblich)				
	Ertugliflozin 15 mg (N^g=244)	Glimepirid (N^g=211)	Relatives Risiko [95 %-KI]^c	Behandlungs- effekt p-Wert^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR	23 (9,4)	3 (1,4)	6,63 [2,02; 21,77]	<0,001
<p>a: Datenschnitt der Woche 26: Randomisierung bis Datenschnittdatum (182 Tage nach der ersten Dosis, Sterbedatum oder letztes Kontaktdatum)</p> <p>b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird ein Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet</p> <p>d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet</p> <p>e: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.</p> <p>f: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich)</p> <p>g: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich)</p> <p>IR: excluding rescue therapy; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CMQ: Customised MedDRA Query; IR: including rescue therapy; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); n.a.: not applicable (nicht anwendbar)</p>				

Ertugliflozin in der Dreifachtherapie (Anwendungsgebiet C)

Im Anwendungsgebiet C werden im Speziellen erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM betrachtet, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet C

Da keine relevante Studie identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Ertugliflozin in diesem Anwendungsgebiet nicht belegt.

Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin (Anwendungsgebiet D)

Im Anwendungsgebiet D werden im Speziellen erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM betrachtet, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet D

Da keine relevante Studie identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Ertugliflozin in diesem Anwendungsgebiet nicht belegt.

Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko (Anwendungsgebiet E)

Im Anwendungsgebiet E werden im Speziellen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko betrachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet E

Die im Anwendungsgebiet E eingeschlossene Studie VERTIS CV ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-9 bis Tabelle 1-11. Der Übersicht wegen werden im Dossier die Ergebnisse immer als Ertugliflozin gegenüber Placebo dargestellt, dabei handelt es sich immer um SoC + Ertugliflozin und SoC + Placebo. Als Hauptanalyse werden die Behandlungsgruppen mit 5 mg und 15 mg Ertugliflozin als eine gepoolte Population betrachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereigniszeitanalysen der Studie VERTIS CV

Studie: VERTIS CV ^a	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Gesamtmortalität								
Gesamtmortalität ^f	5499	473 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	254 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,80; 1,08]	0,340
Morbidität								
Kardiale und zerebrale Morbidität^a								
MACE ^{e, f}	5499	735 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	368 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,88; 1,12]	0,900
Kardiovaskulärer Tod	5499	341 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	184 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,77; 1,11]	0,385
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	5499	310 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	148 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,86; 1,27]	0,662
Nicht-tödlicher Schlaganfall	5499	157 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	2747	78 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,76; 1,32]	0,986
MACE plus ^{f, g}	5499	823 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	439 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,82; 1,04]	0,183
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	5499	122 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	88 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,52; 0,91]	0,008
Tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt ^f	5499	330 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	158 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,86; 1,26]	0,674
Tödlicher Herzinfarkt	5499	25 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	10 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,60; 2,60]	0,555
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) ^f	5499	185 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2747	87 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,82; 1,37]	0,660
Tödlicher Schlaganfall	5499	31 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2747	12 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,66; 2,51]	0,452
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^f	5499	444 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	250 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,75; 1,03]	0,108
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	5499	139 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	99 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,54; 0,90]	0,006
Schwere Herzinsuffizienz (SMQ cardiac failure)	5493	229 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2745	166 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,56; 0,83]	< 0,001
Renale Morbidität^f								
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin) ^{f, h}	5499	175 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2747	108 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,64; 1,03]	0,081
Kombinierter renaler Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ^{f, i}	5499	43 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2747	33 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,41; 1,02]	0,062
Tod renaler Ursache ^f	5499	2 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2747	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,313
Nierentransplantation / Dialyse ^f	5499	27 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	14 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,50; 1,83]	0,902
Nierentransplantation / Dialyse mind. 90 Tage ^f	5499	8 (0,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	4 (0,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,30; 3,30]	0,990
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^f	5499	169 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2747	106 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,62; 1,01]	0,064
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ^{f, j}	5499	41 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	32 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,40; 1,01]	0,057

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: VERTIS CV ^a	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^b in Jahren [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^c	p-Wert ^{c,d}
Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und eGFR \leq 45mL/min/1.73m ² f,j	5499	26 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2747	23 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,32; 0,99]	0,045
Anhaltende Reduktion der eGFR um 40% auf < 60 mL/min/1.73m ² f,j	5499	91 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2747	75 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,44; 0,82]	0,001

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
c: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
e: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall
f: Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
g: MACE plus ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt, Nicht-tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris.
h: Der kombinierte renale Endpunkt (eGFR) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Anhaltende Reduktion der eGFR um 40%, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Tod renaler Ursache.
i: Der kombinierte renale Endpunkt (Kreatinin Sensitivität) ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Tod renaler Ursache, Nierentransplantation/Dialyse mind. 90 Tage oder Anhaltende Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels.
j: Anhaltend ist definiert als das Auftreten eines Wertes, der die Cut-Off-Kriterien erfüllt, auf den mehr als 30 Tage später ein Wert folgt, der ebenfalls die Cut-Off-Kriterien erfüllt.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SMQ: Standardised MedDRA Query

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte (rekurrente Ereignisse) der Studie VERTIS CV

Studie: VERTIS CV	Ertugliflozin gepoolt			Placebo			Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl der Ereignisse	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert
MACE ^c	5499	735 (13,4)	886	2747	368 (13,4)	439	1,01 [0,90; 1,13]	0,893
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	5499	444 (8,1)	539	2747	250 (9,1)	327	0,82 [0,72; 0,95]	0,006
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ^c	5499	140 (2,5)	200	2747	98 (3,6)	144	0,69 [0,56; 0,86]	<.001

a: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population
b: Andersen-Gill-Modell für rezidivierende Ereignisse am Studienende, mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Kohorte
c: MACE ist definiert als kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten: Kardiovaskulärer Tod, Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Nicht-tödlicher Schlaganfall. Der on-study Ansatz umfasst dokumentierte Ereignisse, die zwischen der Randomisierung und dem Zensurdatum (Studienendedatum, Sterbedatum oder letztes Kontaktdaten) auftraten
CV: kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events); MI: Myokardinfarkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte mittels Ereignisanalysen der Studie VERTIS CV

Studie: VERTIS CV	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		Ertugliflozin gepoolt vs. Placebo	
	Ertugliflozin gepoolt (N ^b =5493)	Placebo (N ^b =2745)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Morbidität				
Hypoglykämie				
Bestätigte symptomatische Hypoglykämie <56mg/dL IR	1312 (23,9)	713 (26,0)	0,92 [0,85; 0,99]	0,038
Schwere Hypoglykämien IR	79 (1,4)	49 (1,8)	0,81 [0,57; 1,15]	0,230
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten				
UE gesamt	4682 (85,2)	2349 (85,6)	1,00 [0,98; 1,02]	0,683
Schwerwiegende UE	1895 (34,5)	990 (36,1)	0,96 [0,90; 1,02]	0,160
Nicht-schwere UE	4503 (82,0)	2272 (82,8)	0,99 [0,97; 1,01]	0,376
Schwere UE	1711 (31,1)	878 (32,0)	0,97 [0,91; 1,04]	0,441
Therapieabbruch wegen UE	408 (7,4)	188 (6,8)	1,08 [0,92; 1,28]	0,339
UE gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse	4595 (83,7)	2306 (84,0)	1,00 [0,98; 1,02]	0,680
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	1554 (28,3)	798 (29,1)	0,97 [0,91; 1,05]	0,460
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	1385 (25,2)	706 (25,7)	0,98 [0,91; 1,06]	0,619
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt				
Harnwegsinfektionen (CMQ) IR	666 (12,1)	279 (10,2)	1,19 [1,05; 1,36]	0,008
Hypovolämie (CMQ) IR	236 (4,3)	106 (3,9)	1,11 [0,89; 1,39]	0,351
Venöse thromboembolische Ereignisse (adjudiziert) IR	58 (1,1)	34 (1,2)	0,85 [0,56; 1,30]	0,457
Fraktur (adjudiziert) IR	171 (3,1)	84 (3,1)	1,02 [0,79; 1,32]	0,896
Pankreatitis (adjudiziert) IR	15 (0,3)	9 (0,3)	0,83 [0,36; 1,90]	0,664
Renale Ereignisse (adjudiziert) IR	13 (0,2)	16 (0,6)	0,41 [0,20; 0,84]	0,012
Hepatische Ereignisse (adjudiziert) IR	12 (0,2)	8 (0,3)	0,75 [0,31; 1,83]	0,526
Ketoazidose (adjudiziert) IR	17 (0,3)	1 (0,0)	8,50 [1,13; 63,80]	0,012
Akutes Nierenversagen (SMQ) IR	231 (4,2)	129 (4,7)	0,89 [0,72; 1,10]	0,301
Fournier Gangrän (PT) IR	2 (0,0)	1 (0,0)	1,00 [0,09; 11,02]	1,000
Amputation IR	85 (1,5)	34 (1,2)	1,25 [0,84; 1,85]	0,268
Periphere Revaskularisation IR	84 (1,5)	49 (1,8)	0,86 [0,60; 1,21]	0,385
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (männlich)				
	Ertugliflozin gepoolt (N ^e =3863)	Placebo (N ^e =1901)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Genitalinfektionen (männlich) (CMQ) IR	184 (4,8)	22 (1,2)	4,12 [2,65; 6,38]	<0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) gesamt (weiblich)					
		Ertugliflozin gepoolt (N^f=1630)	Placebo (N^f=844)	Relatives Risiko [95 %-KI]^c	p-Wert^d
Genitalinfektionen (weiblich) (CMQ) IR		113 (6,9)	20 (2,4)	2,93 [1,83; 4,67]	<0,001
a: Daten aus dem treatment period dataset (Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Medikation) b: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Behandlungsarm (Ertugliflozin) und mindestens einem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird eine Korrektur auf die Inzidenzzahlen der Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Bei keinem Patienten mit Ereignis im Kontrollarm wird 'n.a.' berichtet d: Cochran-Mantel-Haenszel Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Bei keinem Patienten mit Ereignis in beiden Studienarmen wird 'n.a.' berichtet e: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (männlich) f: Anzahl an Patienten: All-Participants-as-Treated Population (weiblich) CMQ: Customized MedDRA Query; IR: including rescue therapy; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query					

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Ertugliflozin in der Monotherapie	nein
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	ja
C	Ertugliflozin in der Dreifachtherapie	nein
D	Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin	nein
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Anwendungsgebiet B***Mortalität****Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Ertugliflozin 5 mg (Relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,323) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,317) und Glimepirid.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein **Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität*Kardiale und zerebrale Morbidität*

Für den kombinierten Endpunkt MACE plus (Major Adverse Cardiovascular Events, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: 2,93 [0,31; 28,08]; p = 0,328) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,06; 15,94]; p = 1,000) und Glimepirid. Dies zeigt sich auch bei den Einzelkomponenten von MACE plus.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = 0,323) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; p = n.a.) und Glimepirid.

Hypoglykämien

Für den Endpunkt Hypoglykämien liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 56 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,09 [0,02; 0,36]; p < 0,001) und den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER) (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 2,01]; p = 0,043) zugunsten von Ertugliflozin (5 mg) gegenüber Glimepirid vor. Ebenso liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 56 mg/dL) (ER) (RR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,32]; p < 0,001) und den schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER) (RR [95 %-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KI]: 0,11 [0,01; 2,06]; $p = 0,045$) zugunsten von Ertugliflozin (15 mg) gegenüber Glimepirid vor.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie VERTIS SU zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,13 [1,16; 8,46]; $p = 0,018$) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,13 [1,16; 8,46]; $p = 0,018$) zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg gegenüber Glimepirid. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Ertugliflozin 15 mg und Glimepirid in allen Endpunkten der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.

Bei dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AEOSI) Genitalinfektionen (männlich) (IR) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,008$) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,030$) gegenüber Glimepirid. Bei den Endpunkt AEOSI Genitalinfektionen (weiblich) (IR) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ertugliflozin 5 mg (RR [95 %-KI]: 4,19 [1,21; 14,51]; $p = 0,013$) oder von Ertugliflozin 15 mg (RR [95 %-KI]: 6,63 [2,02; 21,77]; $p < 0,001$) gegenüber Glimepirid. In allen weiteren Endpunkten der Endpunktkategorie AEOSI gesamt zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die auftretende AEOSI Genitalinfektionen gehören zu den häufigen unerwünschten Ereignissen einer Behandlung mit Gliflozinen. Die Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Urin. Sie erhöht damit das Risiko zusätzlich für die genannte AEOSI.

Das bei Patienten in der Studie VERTIS SU beobachtete Sicherheitsprofil von Ertugliflozin stimmt in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie UE.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie UE ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie UE ist ein **Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid als **nicht belegt** anzusehen.

Fazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie VERTIS SU zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Glimperid bei Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Insgesamt erweist sich Ertugliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein effektives Arzneimittel. Die Studie VERTIS SU weist bei den Endpunkten Hypoglykämien < 56 mg/dL und schwere Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe erforderten (ER), einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ertugliflozin im Vergleich zu Glimperid auf – ohne neue Sicherheitssignale bei den Unerwünschte Ereignisse zu zeigen.

Anwendungsgebiet E

Der Übersicht wegen werden im Dossier die Ergebnisse immer als Ertugliflozin gegenüber Placebo dargestellt, dabei handelt es sich immer um SoC + Ertugliflozin und SoC + Placebo. Als Hauptanalyse werden die Behandlungsgruppen mit 5 mg und 15 mg Ertugliflozin als eine gepoolte Population betrachtet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,93 [0,80; 1,08]; p = 0,340) zwischen den Behandlungsgruppen. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein **Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Kardiale und zerebrale Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,88; 1,12]; p = 0,900), MACE (rekurrent) (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,90; 1,13]; p = 0,893) und MACE plus (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,82; 1,04]; p = 0,183) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,77; 1,11]; p = 0,385), kombinierter Endpunkt Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,86; 1,26]; p = 0,674), Tödlicher Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,60; 2,60]; p = 0,555) und Nicht-tödlicher Herzinfarkt (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,86; 1,27]; p = 0,662), sowie für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,82; 1,37]; p = 0,660), Tödlicher Schlaganfall (HR [95 %-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KI]: 1,29 [0,66; 2,51]; $p = 0,452$) und Nicht-tödlicher Schlaganfall (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,76; 1,32]; $p = 0,986$) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91]; $p = 0,008$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Für den Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,75; 1,03]; $p = 0,108$) zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; $p = 0,006$) und Schwere Herzinsuffizienz (Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ) cardiac failure) (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,83]; $p < 0,001$), sowie für Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,72; 0,95]; $p = 0,006$) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,001$) liegt jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) vor.

Renale Morbidität

Für die kombinierten renalen Endpunkte (Kreatinin) (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,64; 1,03]; $p = 0,081$) und (Kreatinin Sensitivität) (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,41; 1,02]; $p = 0,062$) sowie für die entsprechenden Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch für die Bestätigte Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 0,99]; $p = 0,045$) sowie für die Bestätigte Reduktion der $eGFR$ um 40 % auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]; $p = 0,001$) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) gegenüber Placebo.

Die Ergebnisse untermauern eine nephroprotektive Wirkung von Ertugliflozin. Diese ist besonders hervorzuheben, da bei vielen Patienten mit Typ-2-Diabetes ein zunehmender Verlust der Nierenfunktion im Verlauf der Erkrankung einsetzt. Dieser kann allmählich bis zur chronischen Niereninsuffizienz und schließlich zur Dialysepflicht führen. Einer Verschlechterung der Nierenfunktion entgegenzuwirken hat daher eine hohe Bedeutung.

Hypoglykämien

Für den Endpunkt Hypoglykämien liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Hypoglykämien $< 56 \text{ mg/dL IR}$ (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,85; 0,99]; $p = 0,038$) zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt) vor. Bei dem Endpunkt Schweren Hypoglykämien, die externe medizinische Hilfe benötigen (IR) (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,57; 1,15]; $p = 0,230$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für alle Endpunkte der Morbidität wurde die mediane Ereigniszeit sowohl im Interventions-, als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie VERTIS CV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere und Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse gesamt ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, schwere Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse).

In der Studie VERTIS CV zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AEOSI) gesamt (Ertugliflozin gepoolt) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied bei Harnwegsinfektionen (Customized MedDRA Query (CMQ) Inklusive Notfallmedikation [Including Rescue Therapy, IR]) (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,19 [1,05; 1,36]; $p = 0,008$), Genitalinfektionen (männlich) (RR [95 %-KI]: 4,18 [2,69; 6,49]; $p < 0,001$), Genitalinfektionen (weiblich) (RR [95 %-KI]: 2,82 [1,76; 4,53]; $p < 0,001$) und Ketoazidose (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 8,50 [1,13; 63,80]; $p = 0,012$) zuungunsten von Ertugliflozin. Die Betrachtung der Renalen Ereignisse (adjudiziert) IR (RR [95 %-KI]: 0,41 [0,20; 0,84]; $p = 0,012$) ergibt einen Effekt zugunsten von Ertugliflozin (gepoolt).

Die auftretenden AEOSI, Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen, gehören zu den häufigen unerwünschten Ereignissen einer Behandlung mit Gliflozinen. Die Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Urin. Sie erhöht damit das Risiko zusätzlich für die genannten AEOSI. Das bei Patienten in der Studie VERTIS CV beobachtete Sicherheitsprofil von Ertugliflozin stimmt in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ist ein **Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Fazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie VERTIS CV zeigen in der Gesamtschau einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ertugliflozin gegenüber Placebo bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko.

Insgesamt erweist sich Ertugliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel. Die Studie VERTIS CV weist bei mehreren patientenrelevanten Morbiditäts-Endpunkten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ertugliflozin im Vergleich zu SOC auf. Diese Endpunkte sind die Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Schwere Herzinsuffizienz, sowie die Bestätigte Verdopplung des Serum Kreatinin-Spiegels und $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, die Bestätigte Reduktion der $eGFR$ um 40 % auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und Hypoglykämien $< 56 \text{ mg/dL}$. Die rekurrenten Analysen zum kombinierten Endpunkt Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) sowie zum Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (rekurrent) belegen über einen langen Zeitraum hinweg den beträchtlichen Zusatznutzen von Ertugliflozin gegenüber Placebo. Statistisch signifikante Unterschiede in der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse zuungunsten von Ertugliflozin stimmen in der Gesamtschau mit dem etablierten (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Ertugliflozin überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und die bekannten Nebenwirkungen sind gut behandelbar.

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)

Entsprechend der Fachinformation ist die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

- Als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist sowie
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

Das Anwendungsgebiet A bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung als Monotherapie bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.

Das Anwendungsgebiet B bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Das Anwendungsgebiet C bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Das Anwendungsgebiet D bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei Erwachsenen mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Das Anwendungsgebiet E bezieht sich auf die Anwendung von Ertugliflozin bei erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die T2DM Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen. Dazu zählen Schulung und Training des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen sowie Stressbewältigungsstrategien. Diese Maßnahmen sind jedoch in bis zu 80% der Fälle allein nicht ausreichend, so dass eine Indikation zur medikamentösen Therapie oft gegeben ist.

Der Einsatz medikamentöser Therapie soll nach dem Patientenrisikoprofil (kardioresnale Risiken und Morbidität) und anderem patientenrelevanten Nutzen (Einfluss auf Körpergewicht, Hypoglykämiegefahr, metabolische Effekte, Nebenwirkungsprofil und klinische Endpunkte) erfolgen, unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen. Entsprechend sollen die Therapieeffekte auf wichtige, in der aktuellen nationale Versorgungsleitlinie (NVL) priorisierte klinische Outcomes bezogen werden: kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, renale Ereignisse, Hypoglykämierisiko, Auswirkung auf den HbA1c-Wert und Körpergewicht sowie ausgesuchte Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte.

Besonders in diesem Zusammenhang stellt Ertugliflozin dank einer starken blutzuckersenkenden Wirksamkeit gepaart mit einem niedrigen Hypoglykämierisiko und günstigen Auswirkungen auf Körpergewicht und Blutdruck – zusätzlich zu den bekannten Klasseneffekten einer Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie der Verhinderung einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion – eine attraktive Therapieoption dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Ertugliflozin in der Monotherapie	Ca. 364.000
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	Ca. 642.000
C	Ertugliflozin in der Dreifachtherapie	Ca. 440.000
D	Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin	Ca. 662.000
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Ca. 765.697
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. T2DM: Typ-2-Diabetes Mellitus		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Ertugliflozin in der Monotherapie	Als Monotherapie für Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.	Zusatznutzen nicht belegt	Ca. 364.000

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	Als Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Gering	Ca. 642.000
C	Ertugliflozin in der Dreifachtherapie	Als Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Zusatznutzen nicht belegt	Ca. 440.000
D	Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin	Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Zusatznutzen nicht belegt	Ca. 662.000
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Beträchtlich	Ca. 765.697
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. T2DM: Typ-2-Diabetes Mellitus</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 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Ertugliflozin in der Monotherapie <ul style="list-style-type: none"> Ertugliflozin 	<ul style="list-style-type: none"> 444,63 EUR
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie: <ul style="list-style-type: none"> Ertugliflozin + Metformin Ertugliflozin + Glibenclamid Ertugliflozin + Glimepirid 	<ul style="list-style-type: none"> 479,12 EUR bis 548,11 EUR 458,03 EUR bis 525,05 EUR 475,37 EUR bis 598,01 EUR
C	Ertugliflozin in der Dreifachtherapie: <ul style="list-style-type: none"> Ertugliflozin + Metformin + Glibenclamid Ertugliflozin + Metformin + Glimepirid 	<ul style="list-style-type: none"> 492,53 EUR bis 628,53 EUR 509,86 EUR bis 701,49 EUR
D	Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin: <ul style="list-style-type: none"> Ertugliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) Ertugliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin 	<ul style="list-style-type: none"> 1.038,88 EUR bis 1.800,55 EUR 1.073,37 EUR bis 1.904,02 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko. Ertugliflozin + patientenindividuelle Hintergrundtherapie des T2DM: <ul style="list-style-type: none"> Ertugliflozin + Metformin Ertugliflozin + Glibenclamid Ertugliflozin + Glimepirid Ertugliflozin + Metformin + Glibenclamid Ertugliflozin + Metformin + Glimepirid Ertugliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) Ertugliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin 	<ul style="list-style-type: none"> 479,12 EUR bis 548,11 EUR 458,03 EUR bis 525,05 EUR 475,37 EUR bis 598,01 EUR 492,53 EUR bis 628,53 EUR 509,86 EUR bis 701,49 EUR 1.038,88 EUR bis 1.800,55 EUR 1.073,37 EUR bis 1.904,02 EUR
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Ertugliflozin in der Monotherapie	Glibenclamid	Als Monotherapie für Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.	13,40 EUR bis 80,42 EUR
A	Ertugliflozin in der Monotherapie	Glimepirid	Als Monotherapie für Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.	30,74 EUR bis 153,38 EUR
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	Metformin + Glibenclamid	Als Kombinations-therapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	47,90 EUR bis 183,90 EUR
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	Metformin + Glimepirid	Als Kombinations-therapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	65,23 EUR bis 256,86 EUR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	Metformin + Empagliflozin	Als Kombinations-therapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	693,65 EUR bis 762,63 EUR
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	Metformin + Liraglutid	Als Kombinations-therapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	1.448,42 EUR bis 2.171,90 EUR
B	Ertugliflozin in der Zweifachtherapie	Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Als Kombinations-therapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	594,25 EUR bis 1.355,92 EUR
C	Ertugliflozin in der Dreifachtherapie	Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Als Kombinations-therapie für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	628,74 EUR bis 1.459,40 EUR
C	Ertugliflozin in der Dreifachtherapie	Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin	Als Kombinations-therapie für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)	1.253,40 EUR bis 2.015,07 EUR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			nicht ausreichend kontrolliert sind.	
C	Ertugliflozin in der Dreifachtherapie	Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid	Als Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	2.008,18EUR bis 3.424,34 EUR
C	Ertugliflozin in der Dreifachtherapie	Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Als Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	594,25 EUR bis 1.355,92 EUR
D	Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin	Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	594,25 EUR bis 1.355,92EUR
D	Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin	Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	628,74 EUR bis 1.459,40 EUR
D	Ertugliflozin in der Kombination	Die Optimierung des Humaninsulinregimes:	Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch	1.253,40 EUR bis 2.015,07 EUR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	mit Insulin	Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin	die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzucker-senkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	
D	Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin	Die Optimierung des Humaninsulin-regimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid	Als Kombinations-therapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzucker-senkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	2.008,18 EUR bis 3.424,34 EUR
D	Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin	Die Optimierung des Humaninsulin-regimes: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Als Kombinations-therapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzucker-senkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	1.184,46 EUR bis 1.887,85 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Metformin + Glibenclamid	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	47,90 EUR bis 183,90 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Metformin + Glimepirid	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	65,23 EUR bis 256,86 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Metformin + Empagliflozin	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	693,65 EUR bis 762,63EUR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Metformin + Liraglutid	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	1.448,42 EUR bis 2.171,90 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	594,25 EUR bis 1.355,92 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	628,74 EUR bis 1.459,40 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	1.253,40 EUR bis 2.015,07 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	2.008,18 EUR bis 3.424,34 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	594,25 EUR bis 1.355,92 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM	Patienten-individuelle Hintergrundtherapie	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem	594,25 EUR bis 1.355,92 EUR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	und hohem kardiovaskulärem Risiko	des T2DM: Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin)	kardiovaskulärem Risiko	
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Metformin	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	628,74 EUR bis 1.459,40 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Empagliflozin	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	1.253,40 EUR bis 2.015,07EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Die Optimierung des Humaninsulinregimes: Humaninsulin (NPH-Insulin oder Mischinsulin) + Liraglutid	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	2.008,18 EUR bis 3.424,34 EUR
E	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie des T2DM: Die Optimierung des Humaninsulinregimes:	Ertugliflozin bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko	1.184,46 EUR bis 1.887,85 EUR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 STEGLATRO[®] werden keine über für orale Antidiabetika der Wirkstoffklasse der Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (SGLT2)-Hemmer hinausgehenden Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte 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 STEGLATRO[®] zu entnehmen und werden im Folgenden zusammengefasst. Weitere Informationen siehe auch Abschnitt 3.4 in Modul 3 A.

Dosierung

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

Wenn Ertugliflozin 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 Ertugliflozin entsprechend zu korrigieren.

Falls eine Einnahme vergessen wurde, sollte diese nachgeholt werden, sobald der Patient daran denkt. Die Patienten sollten nicht die doppelte Dosis STEGLATRO[®] am selben Tag einnehmen.

Art der Anwendung

STEGLATRO® 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 den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

STEGLATRO® sollte nicht bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus angewendet werden.

Hypotonie/Hypovolämie

Ertugliflozin verursacht eine osmotische Diurese, die zu einem intravaskulären Volumenmangel führen kann. Demzufolge kann eine symptomatische Hypotonie nach Beginn der Behandlung mit STEGLATRO® insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [e-GFR] unter 60 ml/min/1,73 m² oder Kreatinin-Clearance [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 STEGLATRO® 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 e-GFR. Anstieg des Serumkreatinins und Abnahme der e-GFR waren bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion stärker ausgeprägt.

Im Fall von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird empfohlen, die Patienten, die Ertugliflozin 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 Ertugliflozin 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 einschließlich Ertugliflozin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erhielten. 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 Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Ertugliflozin sofort abzusetzen.

Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus kommen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Ertugliflozin kann erneut aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Ertugliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose 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 SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-1 Diabetes ist bisher nicht belegt und Ertugliflozin 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 SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Im Rahmen der Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Endpunkte (*cardiovascular outcome*) VERTIS-CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy an Safety, CardioVascular), einer Studie bei Patienten mit T2DM und bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, wurden hinsichtlich nicht-traumatischer Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) mit einer Inzidenz von 2,0 % (0,57 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), 2,1 % (0,60 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) bzw. 1,6 % (0,47 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) für die Ertugliflozin 5 mg-, Ertugliflozin 15 mg- bzw. Placebogruppen beobachtet. Die Ereignisraten für Amputationen der unteren Gliedmaßen waren 0,75 bzw. 0,96 versus 0,74 Ereignisse pro 100 Patientenjahre für Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg versus Placebo. Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) ist in klinischen Langzeitstudien bei Patienten mit T2DM mit SGLT2-Inhibitoren beobachtet worden. Es ist nicht bekannt, ob dies einen Klasseneffekt darstellt. Daher ist es wichtig Patienten mit Diabetes eine routinemäßige vorbeugende Fußpflege zu empfehlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle hängt von der Nierenfunktion ab, sodass die glykämische 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 STEGLATRO® wird bei Patienten mit einer eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl unter 45 ml/min nicht empfohlen. Bei einer eGFR anhaltend unter 30 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl anhaltend unter 30 ml/min sollte die Behandlung mit Steglatro aufgrund einer verringerten Wirksamkeit abgebrochen werden.

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. Demzufolge kann es bei gemeinsamer Anwendung mit Ertugliflozin 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 SGLT-2-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. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist STEGLATRO® abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können ein erhöhtes Risiko für eine Hypovolämie und eine eingeschränkte Nierenfunktion haben. Patienten über 65 Jahre, die mit Ertugliflozin behandelt wurden, hatten eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Hypovolämie als jüngere Patienten. In der Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Endpunkte VERTIS-CV waren Sicherheit und Wirksamkeit ähnlich bei Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, verglichen mit Patienten unter 65 Jahren.

Herzinsuffizienz

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen

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 Ertugliflozin 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 die Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 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 Cytochrom P450 (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 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 Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, 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 des Organo-Anion-Transporters (OATP) durch Ertugliflozin verursacht. Diese Anstiege werden als klinisch nicht relevant erachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Ertugliflozin bei Schwangeren vor. Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien kann Ertugliflozin die Entwicklung und Reifung der Nieren beeinflussen. Deshalb sollte STEGLATRO® während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ertugliflozin in die Muttermilch übergeht, oder Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder oder auf die Milchbildung hat. Ertugliflozin geht in die Milch von lactierenden Ratten über und 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. STEGLATRO® sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Ertugliflozin auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Ertugliflozin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Anwendung von STEGLATRO® 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.