

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ertugliflozin (STEGLATRO®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	4
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	4
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	5
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	5
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	5
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	4
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	6
Tabelle 2-4: Patientengruppen, die sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet ergeben	10
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hemoglobin A1c (Hämoglobin A1c)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Sodium-Glucose-Co-Transporter-2 (Natrium-Glucose-Co-Transporter-2)
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ertugliflozin
Handelsname:	STEGLATRO® 5 mg Filmtabletten STEGLATRO® 15 mg Filmtabletten
ATC-Code:	A10BK04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16351635	EU/1/18/1267/001	Ertugliflozin 5 mg	14 Filmtabletten (Muster)
16351641	EU/1/18/1267/002	Ertugliflozin 5 mg	28 Filmtabletten
16351658	EU/1/18/1267/004	Ertugliflozin 5 mg	30 x 1 Filmtabletten (Klinikpackung)
16351664	EU/1/18/1267/013	Ertugliflozin 5 mg	98 Filmtabletten
16351670	EU/1/18/1267/008	Ertugliflozin 15 mg	28 Filmtabletten
16351687	EU/1/18/1267/010	Ertugliflozin 15 mg	30 x 1 Filmtabletten (Klinikpackung)
16351693	EU/1/18/1267/014	Ertugliflozin 15 mg	98 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel STEGLATRO® enthält den Wirkstoff Ertugliflozin, welcher ein Natrium-Glucose-Co-Transporter-2-Inhibitor (Sodium-Glucose-Co-Transporter-2, SGLT-2) ist. SGLT-2 ist der Haupttransporter, der für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat in den Kreislauf verantwortlich ist. Ertugliflozin ist ein potenter, selektiver und reversibler Inhibitor von SGLT-2. Durch die Hemmung von SGLT-2 verringert Ertugliflozin die Rückresorption von renal filtrierter Glucose und senkt die Nierenschwelle für Glucose ab und steigert somit die Glucoseausscheidung im Urin [1].

Im Hinblick auf das klinische Wirkprofil führt die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren neben der Senkung von Hämoglobin A1c (HbA1c) auch zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks und zu einer Gewichtsabnahme [1]. SGLT-2-Inhibitoren haben einen Insulin unabhängigen Wirkmechanismus und haben dadurch ein geringes Hypoglykämierisiko. Wenn SGLT2-Inhibitoren jedoch gemeinsam mit Insulin oder Arzneimitteln angewendet werden, welche die Insulinsekretion erhöhen (z. B. Sulfonylharnstoffe), kann das Hypoglykämierisiko erhöht werden [1].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Steglatro [®] ist zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:	nein	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
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Wortlaut der Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 können der beigefügten Fachinformation entnommen werden [1].</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 T2DM bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wird gesondert in den Modulen 3E und 4E beschrieben.</p> <p>T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Am 14. Dezember 2018 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV statt (Vorgangsnummer 2018-B-215 und 2018-B-216). Gegenstand des Beratungsgesprächs war die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet „STEGLATRO® bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

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

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 14. Februar 2019 festgehalten.

Im Zuge des Beratungsgesprächs vom 25. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-234, [2]) kam es zu einer Änderung der zVT und einer damit verbundenen Änderung der Teilpopulationen. Diese lautet nun wie folgt:

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 Glimperid),

–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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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 Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) auch für die vom G-BA neu formulierten Teilpopulationen die bestverfügbare und klinisch relevante Evidenz dar.

Tabelle 2-4: Patientengruppen, die sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet ergeben

Anwendungsgebiet nach Patientengruppe	Kodierung im Dossier ^a
<p>Ertugliflozin in der Monotherapie</p> <p>Ertugliflozin ist bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt:</p> <p>Als Monotherapie bei Patienten, für die die <u>Anwendung von Metformin</u> gemäß Fachinformation <u>aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation</u> nicht geeignet ist.</p>	A
<p>Ertugliflozin in der Zweifachtherapie</p> <p>Ertugliflozin ist bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt:</p> <p>Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung <u>mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)</u> nicht ausreichend kontrolliert sind.</p>	B
<p>Ertugliflozin in der Dreifachtherapie</p> <p>Ertugliflozin ist bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt:</p> <p>Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung <u>mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</u> nicht ausreichend kontrolliert sind.</p>	C
<p>Ertugliflozin in der Kombination mit Insulin</p> <p>Ertugliflozin ist bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt:</p> <p>Als Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die <u>Behandlung mit Insulin</u> (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.</p>	D
<p>Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko</p>	E
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Weitere Informationen wurden der in Deutschland aktuell gültigen Fachinformationen bzw. den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels bzw. den Angaben aus dem Community Register der Europäischen Kommission entnommen. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) vergeben.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. 2021. Fachinformation des Arzneimittels STEGLATRO®. Stand: Oktober 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-234.