

Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

Ertugliflozin (Steglatro®) ▼^{1,2}

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Ertugliflozin (Steglatro®) ist zugelassen als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2):

- für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist;
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von DMT2.

Ertugliflozin ist ein Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitor. Durch die selektive und reversible Hemmung von SGLT-2 wird die Rückresorption von glomerulär filtrierter Glukose reduziert und die sogenannte Nierenschwelle für Glukose gesenkt, sodass die Glukoseausscheidung im Urin steigt.

Markteinführung

Steglatro® (Ertugliflozin) war zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Information noch nicht auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Bewertung

Steglatro® (Ertugliflozin) ist der vierte zugelassene SGLT-2-Inhibitor. In den Zulassungsstudien senkte es HbA_{1c}, Gewicht und Blutdruck signifikant stärker als Placebo in der Monotherapie und als Add-on zu Metformin. Diese signifikante Senkung wurde auch in der Kombinationstherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Placebo sowie im Vergleich zur Therapie mit Sitagliptin bzw. Ertugliflozin allein als Add-on zu Metformin gezeigt.

Ob sich diese Effekte im eigentlichen Therapieziel, der Verringerung diabetischer Folgekomplikationen, niederschlagen, ist offen, weil Endpunktstudien dazu bisher fehlen,

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

² Der Wirkstoff liegt als Cokristall mit Pidolsäure (1:1) vor.

ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Für die Kombination mit Gliptinen ist der Beleg der positiven Beeinflussung kardiovaskulären Morbidität und Mortalität besonders wichtig, da auch für Sitagliptin und Saxagliptin alleine dieser Nachweis nicht erbracht worden ist.³ Die vergleichende Wirksamkeit mit anderen oralen Antidiabetika wurde in der Monotherapie nicht genügend untersucht. In der Kombinationstherapie wurde Ertugliflozin als Add-on zu Metformin gegen Glimepirid sowie als Add-on zu Metformin und Sitagliptin versus Sitagliptin alleine untersucht. Im Vergleich mit Glimepirid war die Senkung des HbA_{1c} unter Ertugliflozin numerisch geringer.

Ertugliflozin bewirkt eine osmotische Diurese und Glukosurie. Dies kann zu Volumenmangel und symptomatischer Hypotonie insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei älteren Patienten und bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika oder Antihypertonika führen. Unter der Einnahme von Ertugliflozin traten in klinischen Studien sehr häufig genitale Pilzinfektionen auf.

Die Wirksamkeit von Ertugliflozin verringert sich mit abnehmender Nierenfunktion und bleibt bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion aus. Eine Behandlung von Patienten mit eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² sollte nicht begonnen werden.

In der Monotherapie kommt Ertugliflozin gemäß Zulassung nur in Frage, wenn Metformin nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist. **Ob es in dieser Indikation besser als andere Antidiabetika ist, ist unklar. Aber auch als Add-on erscheint sein Einsatz allenfalls nachrangig – und nur bei normaler Nierenfunktion gerechtfertigt. Weiterhin bestehen offene Fragen bezüglich der Anwendung bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) und bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II–IV sowie bezüglich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit von Ertugliflozin, die aktuell keine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles zulassen.**

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Für die Zulassung reichte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus sieben multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo- oder aktiv kontrollierten, Phase-III-Studien an insgesamt 4863 Patienten mit DMT2 ein. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ertugliflozin 5 mg bzw. 15 mg als Monotherapie, in Kombination mit Metformin und/oder Sitagliptin sowie ebenfalls in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin an Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}-Wertes. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Änderung des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks erhoben. In den einzelnen Studien zeigte Ertugliflozin eine signifikant stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Placebo in der Monotherapie als Add-on zu Metformin. Dieser Effekt wurde auch in der Kombinationstherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Ertugliflozin oder Sitagliptin allein als Add-on zu Metformin gezeigt. Im Vergleich mit Glimepirid als Add-on zu Metformin fiel die Senkung des HbA_{1c} unter Ertugliflozin numerisch geringer aus (siehe Tabelle 1).

Auch bezüglich der sekundären Endpunkte waren die Ergebnisse unter Ertugliflozin signifikant besser. In den drei 26-wöchigen, placebokontrollierten Studien lag die statistisch

³ Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.; TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232-242.

signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks unter Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg in Differenz zu Placebo im Bereich von 2,9 bis 3,7 mmHg bzw. 1,7 bis 4,5 mmHg. Die Senkung des Körpergewichts in Differenz zu Placebo lag im Bereich 1,7 bis 2,0 kg unter Ertugliflozin 5 mg und im Bereich 1,7 bis 2,2 kg unter Ertugliflozin 15 mg. In der 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie lag die Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert unter Ertugliflozin 5 mg bzw. Ertugliflozin 15 mg als Add-on zu einer Hintergrundtherapie mit Metformin in Differenz zu Glimepirid bei 3,2 mmHg bzw. 4,8 mmHg, die Senkung des Körpergewichts bei 3,9 kg bzw. 4,8 kg.

Tabelle 1: Ergebnisse zum primären Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zur Baseline“, Zulassungsstudien zu Ertugliflozin

Studie (eingeschlossene Patienten)	Intervention	Kontrolle	Änderung des HbA _{1c} -Wertes im Vergleich zu Baseline nach 26 Wochen, Ertugliflozin vs. Kontrolle (95 % CI)
P003/1022 VERTIS MONO (n = 461)	Monotherapie mit Ertugliflozin 5 mg	Placebo	-0,99 (-1,22; -0,76), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg		-1,16 (-1,39; -0,93), p < 0,001
P007/1017 VERTIS MET (n = 621)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Placebo	-0,70 (-0,87; -0,53), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg		-0,88 (-1,05; -0,71), p < 0,001
P002/1013 ¹ VERTIS SU (n = 1326)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Glimepirid (bis zu 8 mg)	0,18 (0,06; 0,30), n. a.
	Ertugliflozin 15 mg		0,10 (-0,02; 0,22), n. a.
P005/1019 VERTIS FACTORIAL (n = 1233)	Add-on zu Metformin Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Add-on zu Metformin Sitagliptin 100 mg Ertugliflozin 5 mg Ertugliflozin 15 mg	-0,43 (-0,60; -0,27), p < 0,001 ²
	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg		-0,46 (-0,63; -0,30), p < 0,001 ³ -0,47 (-0,63; -0,30), p < 0,001 ¹ -0,49 (-0,66; -0,33), p < 0,001 ²
P006/1015 VERTIS SITA2 (n = 462)	Add-on zu Metformin und Sitagliptin Ertugliflozin 5 mg	Add-on zu Metformin Placebo	-0,69 (-0,87; -0,50), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg		-0,76 (-0,95; -0,58), p < 0,001
P017/1047 VERTIS SITA (n = 291)	initiale Kombination Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Placebo	-1,16 (-1,49; -0,84), p < 0,001
	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg		-1,24 (-1,57; -0,91), p < 0,001
P001/1016 ⁴ VERTIS RENAL (n = 463)	Ertugliflozin 5 mg	Placebo	-0,03 (-0,23; 0,18), p = 0,807
	Ertugliflozin 15 mg		-0,15 (-0,35; 0,06), p = 0,155

CI: Konfidenzintervall; n. a.: not applicable (nicht auswertbar).

¹ nach 56 Wochen.

² im Vergleich zur Therapie mit Sitagliptin allein.

³ im Vergleich zur Therapie mit Ertugliflozin allein.

⁴ Patienten mit moderater Nierenfunktionseinschränkung, eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m².

Ausgewählte Nebenwirkungen

Die wichtigsten **häufigen** Nebenwirkungen waren vulvovaginale Pilzinfektion, Candida-Balanitis sowie andere genitale Pilzinfektionen, vulvovaginaler Pruritus, Hypoglykämie, Hypovolämie, erhöhter Harndrang, Pollakisurie, Polyurie, Nykturie, Durst und Änderung der Serumlipide. Im Vergleich zu Placebo (gepoolte Ergebnisse) war die Inzidenz von Hypoglykämien unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (5,0 % und 4,5 % versus 2,9 % unter Placebo) erhöht. In der Monotherapie zeigte sich ein nicht dosisabhängiger Anstieg hypoglykämischer Ereignisse unter Ertugliflozin (je 2,6 % für beide Dosierungen) im Vergleich zu Placebo (0,7 %). In der Add-on-Gabe zu Metformin war die Hypoglykämie-Inzidenz unter Ertugliflozin 5 mg (7,2 %) und Ertugliflozin 15 mg (7,8 %) deutlich erhöht im Vergleich zu Placebo (4,3 %). Renale Nebenwirkungen (z. B. akute Nierenschädigung, eingeschränkte Nierenfunktion, akute prärenale Insuffizienz) traten insbesondere bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion auf. **Schwerwiegende** Nebenwirkungen waren diabetische Ketoazidosen. In allen Studien gab es drei Ketoazidose-Fälle unter Ertugliflozin (keine Fälle in den Kontrollarmen).

Ausgewählte Warnhinweise

- **Überprüfung der Nierenfunktion** vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen danach empfohlen.
- Bei Patienten mit **eGFR unter 60 ml/min/1,73 m²** sollte eine Behandlung mit Ertugliflozin nicht begonnen werden.
- Bei einer **eGFR unter 45 ml/min/1,73m²** sollte die Behandlung mit Ertugliflozin abgebrochen werden.
- Aufgrund der osmotischen Diurese kann eine **symptomatische Hypotonie** nach Beginn der Behandlung insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 60 ml/min/1,73m²), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika oder bei Patienten unter Antihypertonika mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollte der **Volumenstatus** überprüft und ggf. korrigiert werden. Die Patienten sind hinsichtlich entsprechender Anzeichen und Symptome einer **Hypotonie/Hypovolämie** sowie hinsichtlich Volumenstatus und Elektrolytwerte nach Therapiebeginn zu überwachen, insbesondere im Falle von Erkrankungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen).
- Bei **Hospitalisierungen** aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder einer akuten schweren Krankheit ist die Behandlung mit Ertugliflozin zu unterbrechen.
- Unter der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren können **diabetische Ketoazidosen** auftreten. Unter Ertugliflozin zeigte sich in einer Reihe von Fällen ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 250 mg/dl (14 mmol/l). Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden.

- Ertugliflozin kann aufgrund der osmotischen Diurese zu einem **Anstieg des Serumkreatinins** und einer **Abnahme der eGFR** führen, die insbesondere bei Patienten mit moderater Einschränkung der Nierenfunktion stärker ausgeprägt sind.
- Unter der Therapie mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor wurde in klinischen Langzeitstudien eine erhöhte Anzahl von **Amputationen der unteren Gliedmaßen** (v. a. Zehen) beobachtet. Es ist nicht klar, ob dies ein Klasseneffekt darstellt, unter Ertugliflozin betrug die Häufigkeit der nicht traumabedingten Amputationen 0,3 %, in den Kontrollgruppen 0,1 %. Diabetespatienten sollen hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege beraten werden.
- Ertugliflozin erhöht das Risiko für **genitale Pilzinfektionen**, insbesondere bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Vorgeschichte und bei Männern ohne Beschneidung. Diese Patienten sollten entsprechend überwacht und ggf. behandelt werden. Die erhöhte renale Glukoseausscheidung kann mit einem erhöhten **Risiko für Harnwegsinfektionen** einhergehen. Die Häufigkeit der Harnwegsinfektionen war in klinischen Studien unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg (4,0 % und 4,1 %) sowie unter Placebogruppe (3,9 %) nicht signifikant unterschiedlich. Bei der Behandlung einer Pyelonephritis oder einer Urosepsis sollte eine zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Ertugliflozin in Betracht gezogen werden.
- Aufgrund des Wirkmechanismus fallen **Urintests auf Glukose** bei mit Ertugliflozin behandelten Patienten positiv aus. Zur Blutzuckerselbstkontrolle sollten andere Methoden angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
5 mg, 15 mg Filmtabletten	1 x 1 Tablette	<i>Kosten noch nicht verfügbar.</i>

Stand Lauer-Taxe: 15.06.2018.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Importe.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde noch nicht mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der G-BA entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der AkdÄ-Website veröffentlicht.

Quelle

Quelle: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Steglatro®, erschienen am 5. April 2018. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.