Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet®)
(Vokanamet® 50 mg/850 mg Filmtabletten,
Vokanamet® 50 mg/1000 mg Filmtabletten,
Vokanamet®150 mg/850 mg Filmtabletten,
Vokanamet® 150 mg/1000 mg Filmtabletten)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.08.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 2
Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen 6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 45
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 46
2.4 Referenzliste für Modul 2 46

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 20
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 46

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Canagliflozin 8

Abbildung 2: Schematische Darstellung der erhöhten renalen Glucoseschwelle bei Diabetikern im Vergleich mit gesunden Erwachsenen. 10

Abbildung 3: Vermehrte Glucose-Rückresorption durch hochregulierte Expression von SGLT-2 im proximalen Nierentubulus bei Diabetikern (B) im Vergleich zu gesunden Erwachsenen (A). 11

Abbildung 4: Wirkmechanismus von Canagliflozin 12

Abbildung 5: Schematische Darstellung der erhöhten renalen Glucoseschwelle bei Diabetikern (rot) im Vergleich mit gesunden Erwachsenen (orange) und des Effekts der SGLT-2-Inhibition (gelb). 12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AG	Anhydroglucitol
AM	Arzneimittel
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
DXA	dualer Röntgen-Absorptiometrie
eGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDC	Fix Dose Combination
FPG	Nüchtern-Plasma-Glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP	Glucagon-like Peptide
GLUT	Glucose-Transporter
HbA_{1c}	glycosiliertes Hämoglobin
HOMA beta-cell	Homeostasis model assessment der Betazellfunktion
K-ATP	Adenosintriphosphat-regulierten Kaliumkanäle
NSAR	Nichtsteroidalen Antirheumatikum
NYHA	New York Heart Association
OAD	Oralen Antidiabetika
P-gp	P-Glykoprotein
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
PPG	Postprandialer Blutzuckerwert
PZN	Pharmazentralnummer
RTG/RT_G	Renal threshold for glucose (Nierenschwelle für Glucose)

SGLT	Sodium-glucose Co-transporter (Natrium-Glucose-Cotransporter)
T2DM	Typ 2-Diabetes-mellitus
UDP	Uridindiphosphat
UGE	Renale Glucose-Exkretion (urinary glucose excretion)
UGT	UDP-Glukuronosyltransferasen

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:	**Canagliflozin 0,5 H_2O (Canagliflozin-Hemihydrat) und Metforminhydrochlorid (Metformin)**
Handelsname:	**Vokanamet® 50 mg/850 mg Filmtabletten** **Vokanamet® 50 mg/1000 mg Filmtabletten** **Vokanamet® 150 mg/850 mg Filmtabletten** **Vokanamet® 150 mg/1000 mg Filmtabletten**
ATC-Code:	**A10BD16**

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**
	EU/1/14/918/001	50/850 mg	20 Tabletten
10408512	EU/1/14/918/002	50/850 mg	60 Tabletten
10408535	EU/1/14/918/003	50/850 mg	180 Tabletten
	EU/1/14/918/004	50/1000 mg	20 Tabletten
10408541	EU/1/14/918/005	50/1000 mg	60 Tabletten
10408558	EU/1/14/918/006	50/1000 mg	180 Tabletten
	EU/1/14/918/007	150/850 mg	20 Tabletten
10408564	EU/1/14/918/008	150/850 mg	60 Tabletten
10408570	EU/1/14/918/009	150/850 mg	180 Tabletten
	EU/1/14/918/010	150/1000 mg	20 Tabletten
10408587	EU/1/14/918/011	150/1000 mg	60 Tabletten
10408593	EU/1/14/918/012	150/1000 mg	180 Tabletten

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.

Vokanamet® ist eine Fixkombination (Fix Dose Combination, FDC) aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Canagliflozin (50 mg bzw. 150 mg), einem Inhibitor des SGLT2-Transporters, und Metformin (850 mg bzw. 1000 mg), einem Arzneimittel aus der Klasse der Biguanide.

Canagliflozin

Wirkmechansimus

Die therapeutischen Wirkungen von Canagliflozin werden wie folgt beschrieben:

- es senkt aufgrund seines renalen Wirkansatzes den Blutzuckerspiegel insulinunabhängig,
- es besitzt ein sehr geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko,
- es führt als Begleiteffekt zu Gewichtsreduktion,
- es hat als weiteren Effekt eine Blutdrucksenkung zur Folge.

Aufgrund des beschriebenen, insulinunabhängigen Wirkmechanismus ist Canagliflozin zu allen anderen Therapieformen additiv einsetzbar.

Canagliflozin gehört zur Gruppe der SGLT2-Inhibitoren (Natrium-Glucose-Cotransporter bzw. engl. Sodium-Glucose Co-transporter), die spezifisch Glucose-Transportproteine in der Niere hemmen (Abbildung 1).

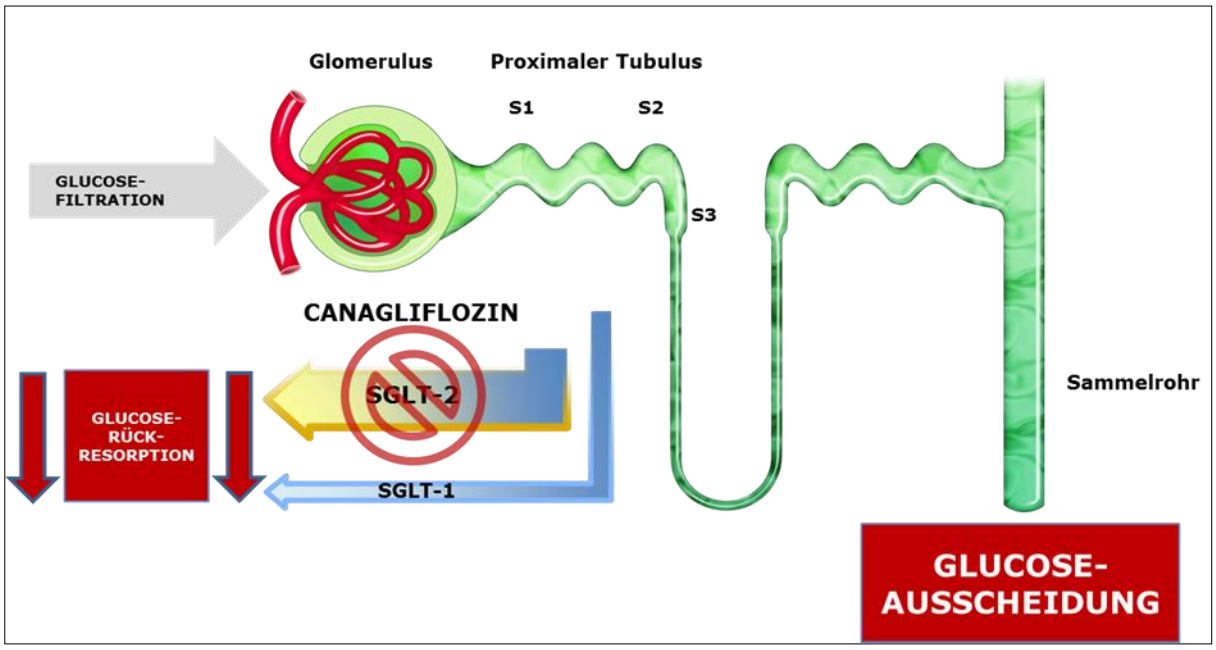

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Canagliflozin

SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter; adaptiert nach (Bays, 2009)

Für die Rückresorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem Lumen der Nierentubuli ist der SGLT2-Transporter verantwortlich, der in den proximalen Tubuli exprimiert wird. Bei Patienten mit Diabetes mellitus wird in den Nieren vermehrt Glucose rückresorbiert, was zu anhaltend erhöhten Blutzuckerkonzentrationen beitragen kann. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rückresorption der gefilterten Glucose und senkt damit die Nierenschwelle für Glucose [(RTG (renal threshold for glucose)]. Es kommt zu einer therapeutischen Glucosurie mit konsekutiver Senkung der Blutzuckerspiegels, einer Blutdrucksenkung durch die gleichzeitige Natriurese, einem Gewichtsverlust durch den Kalorienverlust und einer Schonung der Beta-Zellen des Pankreas.

Rolle der Niere im Glukosestoffwechsel

Neben der Glukoneogenese beeinflusst die Niere den Glukosespiegel durch die Rückresorption der Glucose aus dem Primärharn im Bereich der proximalen Nierentubuli. Ungefähr 180 g Glucose werden bei einem gesunden Erwachsenen täglich in den Glomeruli filtriert und fast vollständig rückresorbiert (Lee et al., 2007). Nur weniger als 1% der ursprünglich aus dem Blut filtrierten Glucose werden über den Urin ausgeschieden (Neumiller et al., 2010).

Glucose-Transportproteine in der Niere

Für die Rückresorption der Glucose in der Niere ist ein aktiver Transport notwendig, da die Zellmembran für Glucose nicht durchlässig ist. In den proximalen Tubuli erfolgt dieser Transport hauptsächlich über die Natrium-Glucose-Cotransporter (SGLT) (Chao und Henry, 2010). Die am besten charakterisierten Vertreter dieser Gruppe sind SGLT-2 und SGLT-1 (Marsenic, 2009).

Das SGLT-2-Protein im S1-Segment des proximalen Tubulus des Nephrons transportiert zu etwa 90% den deutlich größten Anteil der rückresorbierten Glucose (DeFronzo et al., 2012). Da im S1-Segment eine hohe Konzentration an luminaler Glucose im Primärharn vorliegt, weist SGLT-2 eine hohe Transportkapazität und eine niedrige molekulare Affinität für Glucose auf (Neumiller et al., 2010; Wright et al., 2011; DeFronzo et al., 2012). Der Transport von Glucose erfolgt entgegen eines Konzentrationsgradienten aktiv in den intrazellulären Raum der Nierentubuluszellen bei gleichzeitigem Co-Transport von Natriumionen. Die Glucose wird an der basolateralen Seite der Nierentubuluszellen entlang des Gradienten über das Transportprotein (Glucose-Transporter [GLUT] Typ 2) ins Blut aufgenommen (Chao und Henry, 2010).

Im Gegensatz zu SGLT-2 wird SGLT-1 überwiegend distaler im geraden Abschnitt des proximalen Tubulus (S3-Segment) exprimiert. In diesem Abschnitt ist die Konzentration der luminalen Glucose im Primärharn geringer (Wright et al., 2011). Dementsprechend zeigt das SGLT-1-Transportprotein eine hohe Affinität zu Glucose und eine niedrige Transportkapazität. Nur etwa 10% der insgesamt rückresorbierten Glucose wird durch SGLT-1 transportiert. SGLT-1 wird unter anderem auch im Dünndarm exprimiert. Hier reguliert der Transporter die Absorption von über die Nahrung aufgenommener Glucose und Galactose (Wright et al., 2007; Abdul-Ghani und DeFronzo, 2008).

Glucose-Rückresorption in der Niere

Je höher die Konzentration an Glucose im Blut ist, desto mehr wird in den Primärharn filtriert und entsprechend rückresorbiert (DeFronzo et al., 2012). Erst, wenn bei sehr hohen Blutglucosekonzentrationen alle Glucose-Transporter die maximale Menge an Glucose transportieren, die Transportkapazität also erschöpft ist, findet keine zusätzliche Rückresorption mehr statt und die überschüssige Glucose wird über den Urin ausgeschieden (Farber et al., 1951; Chao und Henry, 2010). Bei gesunden Menschen liegt diese Blutglucosekonzentration bei 10-11 mmol/l (entspricht 180-198 mg/dl) und wird als renale Glucoseschwelle bezeichnet (DeFronzo et al., 2012).

Renale Glucoseschwelle bei Diabetikern

Bei Diabetikern ist diese renale Glucoseschwelle im Vergleich zu Gesunden erhöht, es kommt also erst bei deutlich höheren Blutglucosekonzentrationen zu einer Ausscheidung der Glucose über den Urin (Mogensen, 1971; Gerich, 2010; Mather und Pollock, 2011; DeFronzo et al., 2012). In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde bei Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten eine lineare Assoziation der renalen Glucoseschwelle mit der Plasmaglucosekonzentration

beobachtet und ein Durchschnittswert von 13,8 mmol/l (entspricht ca. 250 mg/dl) errechnet) (Polidori et al., 2010) (Abbildung 2).

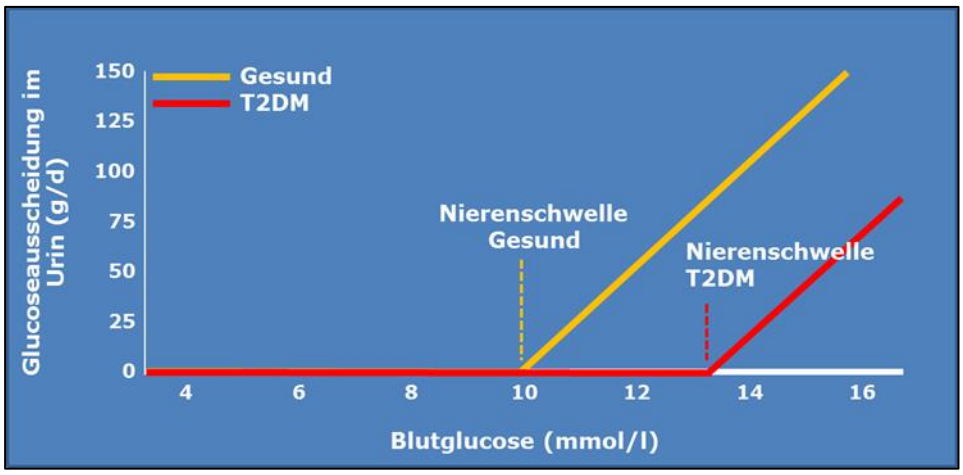

Abbildung 2: Schematische Darstellung der erhöhten renalen Glucoseschwelle bei Diabetikern im Vergleich mit gesunden Erwachsenen.

T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus; Quelle: Adaptiert nach (Wright, 2001; Polidori et al., 2010; DeFronzo et al., 2012)

Die renale Glucoseschwelle bei Diabetikern ist dadurch erhöht, dass die krankheitsbedingten hohen Blutglucosewerte zu einer Induktion der Glucose-Rückresorption in der Niere führen (Abbildung 3) (DeFronzo et al., 2012). Dies ist bedingt durch eine vermehrte Expression und eine verstärkte Aktivität der Glucose-Transportproteine (SGLT-2 und GLUT-2) (Rahmoune et al., 2005; Freitas et al., 2008; Bakris et al., 2009; DeFronzo et al., 2012). Die maximale Transportkapazität für Glucose ist deshalb bei Diabetikern um etwa 20% erhöht (Mogensen, 1971; Mather und Pollock, 2011; DeFronzo et al., 2012) (Abbildung 2).

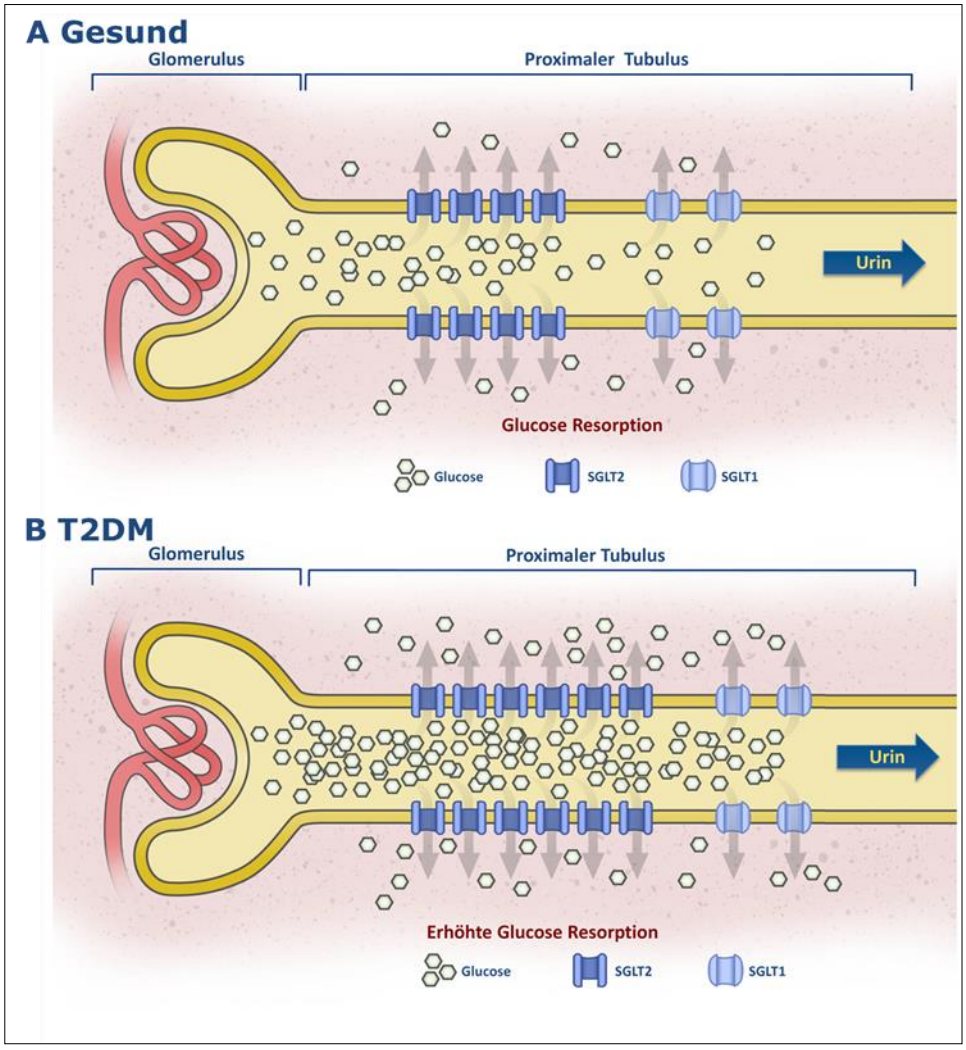

Abbildung 3: Vermehrte Glucose-Rückresorption durch hochregulierte Expression von SGLT-2 im proximalen Nierentubulus bei Diabetikern (B) im Vergleich zu gesunden Erwachsenen (A).

SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus; Quelle: Adaptiert nach (Rothenberg et al., 2010)

„Circulus vitiosus" der vermehrten Glucose-Rückresorption bei Diabetikern

Diese verstärkte Rückresorption von Glucose in der Niere bei Diabetes-Patienten trägt pathophysiologisch zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Hyperglykämie bei (Abdul-Ghani und DeFronzo, 2008; DeFronzo et al., 2012). Es kommt somit zu einem sich selbst-erhaltenden „Circulus vitiosus", der die körpereigene Möglichkeit, als Regulationsmechanismus Glucose über den Urin auszuscheiden, erschwert.

Wirkung von Canagliflozin

Canagliflozin vermindert die Glucose-Rückresorption, indem es spezifisch die luminalen Glucose-Transportproteine in der Niere hemmt und damit die erhöhte renale Glucoseschwelle

beim Diabetiker wieder absenkt. Der Kreislauf wird durchbrochen und eine Ausscheidung der Glucose über den Urin ermöglicht (therapeutische Glucosurie) (Abbildung 4 und Abbildung 5).

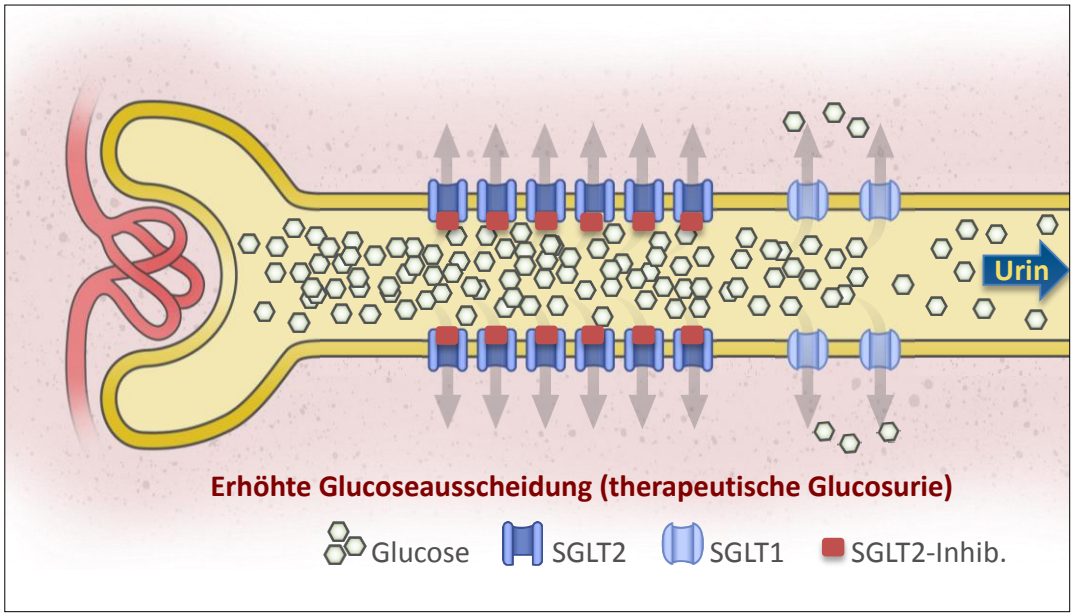

Abbildung 4: Wirkmechanismus von Canagliflozin

SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter; Quelle: Adaptiert nach (Rothenberg et al., 2010)

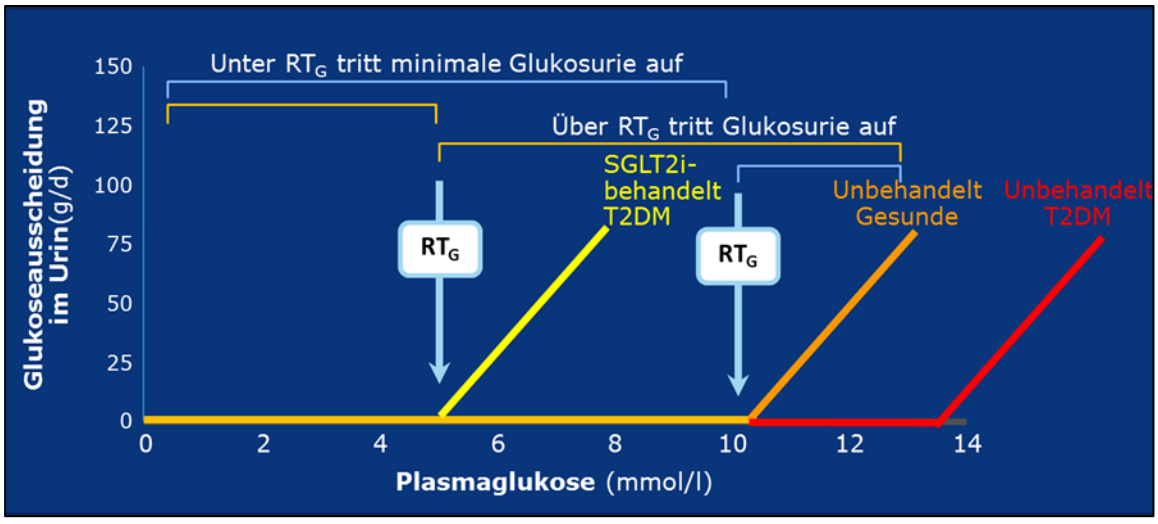

Abbildung 5: Schematische Darstellung der erhöhten renalen Glucoseschwelle bei Diabetikern (rot) im Vergleich mit gesunden Erwachsenen (orange) und des Effekts der SGLT-2-Inhibition (gelb).

RT_G: Renale Glucoseschwelle; SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus; Quelle: Adaptiert nach (Wright, 2001; Polidori et al., 2010; DeFronzo et al., 2012)

Während die meisten anderen Therapiemöglichkeiten des T2DM entweder die Insulinsekretionsstörung oder Insulinresistenz adressieren, wird die renale Glucose-Ausscheidung (UGE urinary glucose excretion) durch den von den Beta-Zellen des Pankreas *insulinunabhängige* Wirkmechanismus unter Canagliflozin erhöht und dementsprechend sinken die erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Canagliflozin ist deshalb zu allen anderen Therapieformen additiv wirksam. Mit der Klasse der SGLT-2-Inhibitoren wird somit eine therapeutische Lücke geschlossen, die vor allem die Patienten betrifft, die mit den bisherigen verfügbaren Antidiabetika ihr Therapieziel nicht erreichen können oder die bei ausgeprägter Insulinresistenz sehr hohe Dosen benötigen.

Blutdrucksenkung unter Canagliflozin-Behandlung

Zusätzlich wird durch den Natrium-Co-Transport vermehrt Natrium ausgeschieden. Dies bewirkt eine osmotische Diurese, die ihrerseits in klinischen Studien zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks führte (Cefalu et al., 2013b; Schernthaner et al., 2013; Stenlöf et al., 2013; Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). In der Kombinationstherapie mit Metformin blieb diese Senkung auch über einen Zeitraum von zwei Jahren stabil (Cefalu et al., 2013a).

Gewichtsverlust unter Canagliflozin-Behandlung

Der Kalorienverlust (308-476 kcal/Tag) aufgrund der Glucose-Ausscheidung führt zu einem signifikanten Gewichtsverlust bei den mit Canagliflozin behandelten Patienten, der über die gesamte Behandlungsdauer anhält (Cefalu et al., 2013b; Schernthaner et al., 2013; Stenlöf et al., 2013; Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Zwei Drittel des Gewichtsverlusts in klinischen Studien war auf eine Reduktion des Fettgewebes zurückzuführen, nur etwa ein Drittel auf den Verlust von fettfreier Masse, u.a. bedingt durch den diuretischen Effekt der Glucosurie. Der Verlust an Fettmasse verteilte sich dabei in etwa zu gleichen Teilen auf das viszerale und das subkutane Fettgewebe (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Verbesserung der Beta-Zellfunktion

Die direkte blutzuckersenkende Wirkung von Canagliflozin durch die Erhöhung der renalen Glucoseausscheidung ist Insulin-unabhängig und in klinischen Studien wurde entsprechend eine Verbesserung der Beta-Zellfunktion (*homeostasis model assessment),* der Betazellfunktion (HOMA beta-cell) sowie eine verbesserte Antwort der Insulinsekretion der Betazellen auf eine Mischkost-Belastung beobachtet (Polidori et al., 2012; Janssen Research & Development., 2013; Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Diese Effekte sind vermutlich auf die verbesserte Blutzuckerkontrolle und die damit verbundene Reduktion der Glukotoxizität an den Beta-Zellen sowie auf den Gewichtsverlust (Wajchenberg, 2010) zurückzuführen und resultieren nicht aus einer indirekten Beeinflussung der Insulinausschüttung und –sensitivität durch Canagliflozin.

Transiente SGLT1-Hemmung

In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg einmal täglich vor einer Mahlzeit eine stärkere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion, als bei der Dosis von

100 mg einmal täglich beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die lokale Hemmung des intestinalen SGLT1 (ein wichtiger intestinaler Glucose-Transporter) zurückgeführt werden, die mit den vorübergehend hohen Canagliflozin-Konzentrationen im intestinalen Lumen vor der Resorption des Arzneimittels zusammenhängt (Canagliflozin ist ein niedrig-potenter Inhibitor des SGLT1-Transporters). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.

Blutzuckersenkung unter Canagliflozin

Canagliflozin senkt bei Diabetes-Patienten dosisabhängig die renale Glucoseschwelle auf 3,9-5,0 mmol/l (70-90 mg/dl) (Abbildung 5) (Devineni et al., 2012; Rosenstock et al., 2012). Es werden dabei zwischen 77 und 119 g Glucose/Tag bzw. 308 kcal bis 476 kcal/Tag über den Urin ausgeschieden, wodurch es zu einer klinisch relevanten Blutzuckersenkung kommt (Janssen Research & Development., 2013; Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Liegen die Blutzuckerwerte unterhalb der individuellen renalen Glucoseschwelle, wird wenig Glucose ausgeschieden (Janssen Research & Development., 2013). Ein therapeutischer Abfall des Blutzuckerspiegels auf <3,9 mmol/l (<70 mg/dl), also in den hypoglykämischen Bereich (American Diabetes Association: Workgroup on Hypoglycemia., 2005), ist aufgrund des Wirkmechanismus durch Canagliflozin nicht zu erwarten. Das intrinsische Hypoglykämie-Risiko von Canagliflozin liegt daher auf Plazeboniveau (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Metformin

Wirkmechanismus

Metformin ist ein Biguanid, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Die blutzuckersenkende Wirkung beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen:

- Reduktion der Glucoseproduktion durch Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber
- Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Wirkung auf die Glykogensynthase. Es steigert die Transportkapazität der membranständigen Glucosetransporter Typ 1 und Typ 4 (GLUT-1 und GLUT-4). Beim Menschen wirkt es sich, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2011)

Metformin stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien oder zu einer Gewichtszunahme. Metformin ist laut der Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) das Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des T2DM (G-BA, 2008b) und wird auch von den Leitlinien als erste Stufe der Pharmakotherapie empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014).

Für Metformin liegen Daten aus der United Kingdom Prospective Diabetes-Studie (UKPDS) vor, die bei einer Subgruppe von 342 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern darauf hinweisen, dass diese Substanz prospektiv das kardiovaskuläre Risiko senken könnte (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Eine Monotherapie mit Metformin wird bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes nach Versagen lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Plasmaglukosesenkung und zur Senkung des kardiovaskulären Risikos als Therapie der ersten Wahl empfohlen (BÄK et al., 2014).

Fixkombination

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin mit ihren sich gegenseitig ergänzenden und Wirkmechanismen, ergeben sich additive blutzuckersenkende Effekte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, ohne das Hypoglykämierisiko über Placeboniveau zu steigern. Beide Wirkprinzipien stimulieren dabei nicht die Insulinsekretion. Eingesetzt wird die Fixkombination wenn Metformin alleine zur Blutzuckereinstellung nicht mehr ausreichend ist oder die Patienten von separaten Canagliflozin und Metformin-Tabletten entsprechend umgestellt werden sollen.

Im Rahmen des klinischen Studienprogrammes für Canagliflozin erhielten 5.151 Patienten eine Kombination aus Canagliflozin und Metformin als Einzelsubstanzen. An gesunden Probanden wurde die Bioäquivalenz von Vokanamet® (Canagliflozin + Metformin als Fixkombination) im Vergleich zu Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten gezeigt (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft aus dem Jahr 2009 lassen sich die oralen Antidiabetika (OAD) in beta-zytotrop (Freisetzung von Insulin aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse) wirkende Arzneistoffe, nicht-beta-zytotrop wirkende Arzneistoffe und Dipeptidyl-Peptidase (DPP) 4-Inhibitoren einteilen (Matthaei et al., 2009). Die neue Gruppe der SGLT 2-Inhibitoren, zu denen auch Canagliflozin gehört, wird in der Leitlinie noch nicht erwähnt, ist aber aufgrund ihrer Wirkweise den nicht-beta-zytotrop wirkenden Arzneistoffen

zuzuordnen. Insulin und Glucagon-like Peptide (GLP) 1-Analoga werden subkutan angewendet und bilden daher eine eigene Gruppe der injizierbaren Therapieformen (Matthaei et al., 2009).

Beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika

Zu den beta-zytotrop wirkenden oralen Antidiabetika gehören die Sulfonylharnstoffe und die Glinide (Sulfonylharnstoff-Analoga) (Matthaei et al., 2009). Für die erfolgreiche Behandlung mit beta-zytotrop wirkenden Antidiabetika ist die Funktionalität der beta-Zellen essentiell. Damit unterscheidet sich der Wirkmechanismus grundlegend von der insulinunabhängigen Wirkweise von Canagliflozin, die eine Funktionalität der beta-Zellen nicht erfordert.

Sulfonylharnstoffe

Die Sulfonylharnstoffe stimulieren die Sekretion von Insulin in den beta-Zellen des endokrinen Pankreas durch die Hemmung der Adenosintriphosphat-regulierten Kaliumkanäle (K-ATP) in der Plasmamembran dieser Zellen (Matthaei et al., 2009). Die Sulfonylharnstoffe wirken dabei nicht glucoseabhängig, sondern sorgen für eine kontinuierliche Ausschüttung von Insulin durch konstitutive (irreversible) Hemmung der K-ATP. Durch die dadurch verursachte Depolarisation mit anschließendem Kalziumeinstrom und exozytotischer Insulinfreisetzung kommt es häufig zu einer Hyperinsulinämie mit erheblicher Hypoglykämiegefahr (AkdÄ, 2009). Unter Sulfonylharnstoff-Therapie besteht also ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko, welches durch Auslassen einer Mahlzeit oder Therapiefehler weiter ansteigt (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014). Die Angst vor Hypoglykämien kann ebenfalls zu verminderter Therapieadhärenz beitragen (Barnett et al., 2010). Durch milde Hypoglykämien wird zudem der Appetit der Patienten gesteigert (Fonseca, 2003), so dass bei regelmäßig auftretenden, milden Hypoglykämien von einem verstärkten Essverhalten, dem sogenannten „defensiven Essen“, und einer weiteren Gewichtszunahme auszugehen ist (Heller, 2004; McFarlane, 2009). Auch die durch die Sulfonylharnstoffe ausgelöste Hyperinsulinämie bedingt eine weitere Gewichtszunahme der Patienten (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Diese ist teilweise auf den anabolen Effekt des Insulins auf Muskelfasern und Fettgebewebe sowie auf dessen appetitanregende Wirkung zurückzuführen (Kersten, 2001; Anthony et al., 2006).

Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass die Kombination von Sulfonylharnstoffen und Metformin die kardiovaskuläre Mortalität der Patienten erhöht (BÄK et al., 2014). Weiterhin führt eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zur Apoptose (programmiertem Zelltod) der beta-Zellen, was den bei T2DM ohnehin beobachteten Rückgang der beta-Zellmasse vermutlich zusätzlich verstärkt (Maedler et al., 2005). Bei längerer Einnahme tritt regelhaft im Vergleich zu anderen nicht beta-zytotropen Antidiabetika ein beschleunigter Wirkverlust auf (Kahn et al., 2006), weshalb die Sulfonylharnstoffe für die Langzeitbehandlung von T2DM nicht geeignet sind (AkdÄ, 2009).

Glinide

Die Glinide haben einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus an den K-ATP und ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie die Sulfonylharnstoffe. Die Wirkung setzt jedoch rascher ein und

die Wirkungsdauer ist kürzer, weshalb diese Substanzen sich besonders für die Absenkung der postprandialen Blutzuckerwerte eignen. Bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien gibt es keinen gesicherten Vorteil der Glinide gegenüber den Sulfonylharnstoffen (AkdÄ, 2009). Die Mono- und Kombinationstherapie mit Gliniden spielt im deutschen Versorgungsalltag nur eine untergeordnete Rolle, da Glinide nur noch in medizinisch begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse erstattungsfähig sind (G-BA, 2010a).

Nicht-beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren hemmen Enzyme (Glucosidasen), welche im Darmepithel die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden in Monosaccharide katalysieren. Da die Resorption der nicht gespaltenen Mehrfachzucker erschwert ist, verbleibt ein Teil der Kohlenhydrate im Darm. Dadurch wird die ins Blut aufgenommene Zuckermenge und konsekutiv der postprandiale Blutzuckeranstieg reduziert (Matthaei et al., 2009). Alpha-Glucosidase-Inhibitoren verursachen durch die Vergärung der nicht resorbierten Zuckermoleküle im Dickdarm jedoch häufig beträchtliche gastrointestinale Beschwerden (Fachinformation Acarbose 50mg/100mg Tabletten. Stand: August, 2013). Diese Nebenwirkungen können die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussen und zu einer abnehmenden Therapietreue führen, die bei Langzeiteinnahme eine schlechtere HbA1c-Wirksamkeit bedingen kann (Holman et al., 1999; Matthaei et al., 2009). Die Verordnung der Alpha-Glucosidase-Inhibitoren ist seit 1996 rückläufig (Freichel und Mengel, 2013), was vermutlich auch durch die Nebenwirkungen bedingt ist. Die Therapie mit Alpha-Glucosidase-Inhibitoren verliert daher im deutschen Versorgungsalltag derzeit an Bedeutung.

Glitazone

Die Glitazone (Thiazolidindione) Rosiglitazon und Pioglitazon sind selektive Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR)-ɤ-Agonisten, welche die Transkription von Glucose- und Lipidmetabolismus-Genen aktivieren (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Dadurch wird die Insulinempfindlichkeit primär in Muskel, Fettgewebe und Leber erhöht. Glitazone hemmen die hepatische Glucoseproduktion und reduzieren das intraabdominelle (viszerale) Fett. Die Glucose-Aufnahme und die Glycogensynthese werden dabei gesteigert und der Insulinspiegel gesenkt (AkdÄ, 2009). Eine Therapie mit Glitazonen führt zu einer signifikanten Blutzuckersenkung, jedoch können verschiedene Nebenwirkungen unter der Behandlung auftreten (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die möglichen Sicherheitsrisiken in Form von Myokardinfarkten und Frakturen führten zu einem Ausschluss der Glitazone von der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen (G-BA, 2010b), Rosiglitazon wurde in Deutschland zudem vollständig vom Markt genommen (BfArM, 2010).

DPP-4-Inhibitoren

Die DPP 4-Inhibitoren (Gliptine) hemmen das Enzym Dipeptidyl-Peptidase 4, welches ein geschwindigkeitsbestimmendes Schlüsselenzym für die Degradation der Inkretinhormone GLP-1 und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) im Darm ist. Insbesondere

GLP-1 stimuliert unter hyperglykämischen Bedingungen die Insulinsekretion und hemmt gleichzeitig die Sekretion von Glukagon durch die alpha-Zellen des Pankreas. Für eine erfolgreiche Wirkung der DPP 4-Inhibitoren ist daher, ebenso wie für die beta-zytotrop wirkenden Antidiabetika, die Funktionalität der beta-Zellen erforderlich (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Die antihyperglykämische Wirkung der DPP 4-Hemmung beruht auf der Konzentrationserhöhung von bioaktivem, nicht-degradiertem GLP-1 und der damit verbundenen Verstärkung von dessen Wirkung. Da die Wirkung der DPP 4-Inhibitoren abhängig von der Blutglucosekonzentration ist, bergen sie kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Gleichzeitig sind sie gewichtsneutral. Die blutzuckersenkende Wirkung der DPP 4-Inhibitoren ist gut belegt und es treten nur geringe Nebenwirkungen wie Schwindelerscheinungen, Kopfschmerzen, Obstipation, Schwellungen der Hände, Knöchel und Füße (Ödeme) und Gelenkschmerzen auf, sehr selten Nasopharyngitis und Fieber (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014).

Injizierbare Therapieformen

Zu den subkutan applizierten Antidiabetika zählen die GLP-1-Analoga und Humaninsulin sowie Insulin-Analoga.

GLP-1-Analoga

GLP-1-Analoga (Inkretin-Mimetika, GLP-1 Rezeptor-Agonisten) sind synthetische Peptide mit GLP-1 Wirkung, die in der Lage sind, den Rezeptor für GLP-1 zu aktivieren und somit glucoseabhängig die Insulinausschüttung der beta-Zellen zu stimulieren, die Glukagon-Sekretion der alpha-Zellen zu hemmen und die Magenentleerung zu verlangsamen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die in Deutschland verfügbaren GLP-1-Analoga Exenatide, Liraglutid und Lixisenatid sind nur in Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika zugelassen und können bei noch bestehender beta-Zellaktivität als Alternative zu Insulin gegeben werden (IQWiG, 2007; Fachinformation Lyxumia (Lixisenatid) 20 Mikrogramm Injektionslösung. Stand: September, 2013; Fachinformation BYDUREON (Exenatide) 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. Stand: April, 2014; Fachinformation BYETTA (Exenatide) 5/10 Mikrogramm Injektionslösung Fertigpen. Stand: April, 2014; Fachinformation Victoza (Liraglutid) 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: April, 2014). Die Therapie mit GLP-1-Analoga führt zu einer signifikanten Blutzuckersenkung sowie zu einem Gewichtsverlust der Patienten, es treten jedoch häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auf (IQWiG, 2007; BÄK et al., 2014; Fachinformation Victoza (Liraglutid) 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: April, 2014). Die Verordnungsfähigkeit von Exenatide wurde aus wirtschaftlichen Gründen auf medizinische Ausnahmefälle beschränkt (G-BA, 2008a). Ähnliche Einschränkungen werden in der Konsultationsfassung der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie auch für Liraglutid gemacht (BÄK et al., 2014).

Humaninsulin und Insulin-Analoga

Die blutzuckersenkende Wirkung von Humaninsulin ist gut belegt und auch Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten werden mit Humaninsulin oder Insulin-Analoga behandelt, da die bei T2DM auftretende Insulinresistenz durch eine ausreichend hohe Insulindosierung überwunden werden kann. Eine Insulin-Therapie wird in der Regel dennoch erst nach Versagen der Therapie mit OAD eingeleitet, meist 5-10 Jahre nach der Erstmanifestation des Typ-2-Diabetes-mellitus, da es keine ausreichenden Hinweise auf einen Vorteil einer primären Insulin-Therapie gibt (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; Origin Trial Investigators et al., 2012). Insulin wird auch in Kombination mit OAD eingesetzt. Häufig unter Insulintherapie auftretende Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014).

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 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 (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014) inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**orphan (ja / nein)**	**Datum der Zulassungs-erteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Vokanamet® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle • bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert • bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.	nein	23.04.2014	A[1]
Vokanamet® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle • bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien)	nein	23.04.2014	B+C[1]
Canagliflozin/Metformin FDC mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.	nein	23.04.2014	B
Canagliflozin/Metformin FDC mit Insulin, wenn Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit Insulin den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert.	nein	23.04.2014	C
Wortlaut der Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Vokanamet® Fachinformation auf den im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird:			

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Allgemeines Vokanamet® wurde nicht an Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus untersucht und wird deshalb zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Laktatazidose Die Laktatazidose ist eine seltene aber schwerwiegende (ohne sofortige Behandlung mit hoher Mortalität assoziierte) metabolische Komplikation, die infolge einer Akkumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Therapie mit Metformin wurden primär bei Patienten mit Diabetes mellitus mit signifikanter Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte gesenkt werden, indem auch andere assoziierte Risikofaktoren überwacht werden, z. B. schlecht kontrollierter Diabetes mellitus, Ketose, längere Nahrungskarenz, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörungen und andere Krankheiten, die mit Hypoxie einher gehen. *Diagnose* Die Gefahr einer Laktatazidose muss berücksichtigt werden, wenn unspezifische Symptome wie z. B. Muskelkrämpfe zusammen mit Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und schwerer Asthenie auftreten. Im Anschluss daran können azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen, Hypothermie und			

Koma auftreten. Diagnostisch relevante Laborbefunde sind: niedriger pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma > 5 mmol/l und Zunahme der Anionenlücke und Laktat-Pyruvat-Quotient. Bei Verdacht auf metabolische Azidose sollte das Arzneimittel abgesetzt und der Patient umgehend stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9). Die behandelnden Ärzte sollten die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose hinweisen. <u>Nierenfunktion</u> Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und die Akkumulation von Metformin eine Laktatazidose auslösen könnte, sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig im Behandlungsverlauf die eGFR oder die Kreatinin-Clearance bestimmt werden: • mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion • mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einer eGFR (bzw. Kreatinin-Clearance) im unteren Normbereich sowie bei älteren Patienten. Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, so z. B. bei Einleitung einer Therapie mit Antihypertonika oder Diuretika und zu Beginn einer Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR). <u>Anwendung eines iodhaltigen Kontrastmittels</u> Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger			

Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu einem Nierenversagen führen. Dieses kann zu einer Akkumulation von Metformin führen, wodurch das Risiko einer Laktatazidose erhöht werden könnte. Vokanamet® muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden. Die Behandlung darf erst 48 Stunden danach wieder aufgenommen werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal, entsprechend dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.5). <u>Operationen</u> Da Vokanamet® Metformin enthält, muss die Therapie 48 Stunden vor einer elektiven Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf frühestens 48 Stunden nach der Operation bzw. nach der Wiederaufnahme der oralen Ernährung fortgesetzt werden, vorausgesetzt, eine normale Nierenfunktion wurde nachgewiesen. <u>Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind</u> Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch erhöhte renale Glucose-Exkretion [UGE (*urinary glucose excretion*)] eine osmotische Diurese, die das intravaskuläre Volumen reduzieren und den Blutdruck senken kann (siehe Abschnitt 5.1). In kontrollierten klinischen Studien mit Canagliflozin wurden unter der 300 mg-Dosis vermehrt Nebenwirkungen beobachtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Sie traten am häufigsten in den ersten drei Monaten auf (siehe Abschnitt 4.8).			

Bei Patienten, bei denen ein durch Canagliflozin induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Patienten unter Therapie mit Antihypertonika aufgrund von Hypotonie in der Vorgeschichte, Patienten, die Diuretika erhalten oder älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Aufgrund eines Volumenmangels kam es in den ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Canagliflozin gewöhnlich zu einer geringfügigen mittleren Abnahme der eGFR. Bei Patienten, die zu größeren als den oben beschriebenen intravaskulären Volumenreduktionen neigten, wurden manchmal größere eGFR-Abnahmen (> 30%) gesehen, die sich nach und nach verbesserten und selten eine Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin erforderten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Symptome eines Volumenmangels zu melden. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten (siehe Abschnitt 4.5) oder bei denen ein Volumenmangel, z. B. durch eine akute (u. a. gastrointestinale) Erkrankung, vorliegt, nicht empfohlen. Bei Patienten, die Vokanamet® erhalten, wird im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessungen, Laboruntersuchungen einschließlich Nierenfunktionstests) und der Serumelektrolyte empfohlen. Bei Patienten, die unter Vokanamet® einen Volumenmangel entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Vokanamet® in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte			

eine häufigere Blutzuckerkontrolle in Betracht gezogen werden. Hämatokrit-Erhöhung Unter der Canagliflozin-Behandlung wurden Hämatokrit-Erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten. Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel höher sein, sie werden mit größerer Wahrscheinlichkeit mit Diuretika behandelt und haben eher eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren unter Therapie mit Canagliflozin wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen berichtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Zusätzlich wurde bei diesen Patienten ein größerer Rückgang der eGFR berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Genitale Pilzinfektionen Im Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2($SGLT_2$)-Hemmung mit erhöhter UGE wurden in klinischen Studien mit Canagliflozin bei Frauen vulvovaginale Kandidosen und bei Männern Balanitis oder Balanoposthitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Frauen und Männer mit genitalen Pilzinfektionen in der Anamnese entwickelten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Infektion. Balanitis oder Balanoposthitis traten primär bei nicht beschnittenen Patienten auf. In seltenen Fällen			

wurde eine Phimose festgestellt und einige Male wurde eine Zirkumzision durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die unter Fortsetzung der Behandlung mit Vokanamet® entweder von einem Arzt verschrieben oder im Rahmen einer Selbstbehandlung angewendet wurden. Herzinsuffizienz Die Erfahrungen zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach NYHA III (gemäß Klassifikation der *New York Heart Association*) sind begrenzt. Zu NYHA-Klasse IV liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin vor. Urin-Laboruntersuchungen Aufgrund des Wirkmechanismus von Canagliflozin fällt bei Patienten, die Vokanamet® einnehmen, der Test auf Glucose im Urin positiv aus. **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen** Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Vokanamet® liegen nicht vor; jedoch wurden Studien mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen (Canagliflozin und Metformin) durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin (300 mg einmal täglich) und Metformin (2.000 mg einmal täglich) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin oder Metformin.			

CANAGLIFLOZIN Pharmakodynamische Wechselwirkungen *Diuretika* Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf die Wirkung von Diuretika haben und das Risiko für Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Canagliflozin bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen. *Insulin und Insulinsekretagoga* Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämien verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogons erforderlich sein, um das Hypoglykämie-Risiko bei kombinierter Anwendung mit Vokanamet® zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Pharmakokinetische Wechselwirkungen *Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Canagliflozin* Die Metabolisierung von Canagliflozin erfolgt hauptsächlich durch eine über die UDP-Glukuronosyltransferasen 1A9 (UGT1A9) und 2B4 (UGT2B4) vermittelte Glukuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glykoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenz-Protein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) transportiert. Enzyminduktoren (wie Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Ritonavir, Efavirenz) können zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Canagliflozin führen. Nach gleichzeitiger Anwendung von Canagliflozin und Rifampicin			

(einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Arzneimittel-metabolisierender Enzyme) wurden Abnahmen der systemischen Bioverfügbarkeit (Area under the curve, AUC) und der Spitzenkonzentration (C_{max}) von Canagliflozin um 51% bzw. 28% beobachtet. Diese Abnahmen der Bioverfügbarkeit von Canagliflozin können die Wirksamkeit vermindern. Wenn ein kombinierter Induktor dieser UGT-Enzyme und Transportproteine gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, ist eine Überwachung der glykämischen Kontrolle angebracht, um das Ansprechen auf Canagliflozin bewerten zu können. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, kann bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 50 mg zweimal täglich vertragen und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, eine Erhöhung der Vokanamet®-Dosis auf 150 mg Canagliflozin zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Cholestyramin kann möglicherweise die Resorption von Canagliflozin reduzieren. Die Einnahme von Canagliflozin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach Einnahme des Gallensäurenbinders erfolgen, um eine mögliche Interferenz bei der Resorption zu minimieren. Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid nicht verändert wird. <u>*Auswirkungen von Canagliflozin auf andere*</u>			

Arzneimittel *Digoxin* Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 7 Tage mit einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin gefolgt von 0,25 mg täglich für 6 Tage führte zu einem 20%igen Anstieg der AUC und einem 36%igen Anstieg der C_{max} von Digoxin, wahrscheinlich durch Hemmung von P-gp. Es wurde festgestellt, dass Canagliflozin P-gp *in vitro* hemmt. Patienten, die Digoxin oder andere Herzglykoside (z. B. Digitoxin) einnehmen, sollten angemessen überwacht werden. *Dabigatran* Die Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Canagliflozin (einem schwachen P-gp-Inhibitor) auf Dabigatranetexilat (ein P-gp-Substrat) wurde nicht untersucht. Da die Konzentration von Dabigatran durch Canagliflozin erhöht sein kann, sollte eine Überwachung erfolgen (auf Anzeichen für Blutungen oder Anämie), wenn Dabigatran mit Canagliflozin kombiniert wird. *Simvastatin* Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 6 Tage mit einer Einzeldosis Simvastatin 40 mg (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 12%igen Anstieg der AUC und einem 9%igen Anstieg der C_{max} von Simvastatin und zu einem 18%igen Anstieg der AUC und einem 26%igen Anstieg der C_{max} von Simvastatinsäure. Die Erhöhung dieser Parameter von Simvastatin und Simvastatinsäure werden nicht als klinisch relevant erachtet. Eine Hemmung des BCRP durch Canagliflozin im intestinalen Bereich kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Arzneimitteln, die			

durch BCRP transportiert werden, wie z. B. bestimmte Statine wie Rosuvastatin und einige Arzneimittel gegen Krebs, kann es deshalb zu erhöhten Expositionen kommen. In Wechselwirkungsstudien hatte Canagliflozin im *Steady-state* keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin. Wirkstoff/Auswirkung auf Laboruntersuchung *1,5-AG Assay* Ein Anstieg der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin kann fälschlicherweise den 1,5-Anhydroglucitol Spiegel (1,5-AG) verringern und macht die Messung von 1,5-AG bei der Bewertung der glykämischen Kontrolle unzuverlässig. Daher sollte man die 1,5-AG Assays nicht für die Bewertung der glylämischen Kontrolle bei Patienten heranziehen, die mit Vokanamet® behandelt werden. Für weitere Informationen ist es ratsam, den zuständigen Hersteller des 1,5-AG Assay zu kontaktieren. METFORMIN Nicht empfohlene Kombinationen *Alkohol* Da Vokanamet® den Wirkstoff Metformin enthält, besteht im Falle einer akuten Alkoholintoxikation ein erhöhtes Laktatazidose-Risiko (dies gilt besonders bei Nahrungskarenz, Mangelernährung und Leberfunktionsstörungen) (siehe Abschnitt 4.4). Auf Alkoholkonsum und die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimittel sollte verzichtet			

werden. *Iodhaltige Kontrastmittel* Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen mit nachfolgender Akkumulation von Metformin und Gefahr einer Laktatazidose führen. Vokanamet® muss daher vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf frühestens 48 Stunden danach wieder angewendet werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal/entspricht dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.4). *Kationische Arzneimittel* Kationische Arzneimittel, die mittels Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin interagieren, indem sie um die gemeinsamen tubulären Transportsysteme in den Nieren konkurrieren. In einer Studie mit sieben gesunden Probanden erhöhte Cimetidin in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich die AUC von Metformin um 50% und die C_{max} um 81%. Daher sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen, Dosisanpassungen im Rahmen der empfohlenen Dosierungsbereiche und Veränderungen der antidiabetischen Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn gleichzeitig kationische Arzneimittel gegeben werden, die durch Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind Glukokortikoide (bei Anwendung mittels systemischer und lokaler Applikation), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische blutzuckersteigernde Wirkung. Der			

Patient sollte darüber informiert und die Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen erhöht werden, insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit derartigen Arzneimitteln. Bei Bedarf sollte die Dosis blutzuckersenkender Arzneimittel während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie beim Absetzen dieser Therapie angepasst werden. Aufgrund ihrer Fähigkeit, die Nierenfunktion zu reduzieren, können Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika) das Risiko einer Metformin-assoziierten Laktatazidose steigern. **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombination mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD16 <u>Wirkmechanismus</u> Vokanamet® ist eine Kombination aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Canagliflozin, ein Inhibitor des SGLT2-Transporters, und Metformin, ein Mitglied der Klasse der Biguanide. CANAGLIFLOZIN Für die Rückresorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem Lumen der Nierentubuli ist der SGLT2-Transporter verantwortlich, der in den proximalen Tubuli exprimiert wird. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus in den Nieren vermehrt Glucose rückresorbiert wird, was zu			

den anhaltend erhöhten Blutzuckerkonzentrationen beitragen kann. Canagliflozin ist ein oral wirksamer SGLT2-Inhibitor. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rückresorption der gefilterten Glucose und senkt die Nierenschwelle für Glucose (RT_G). Durch diesen Insulin-unabhängigen Mechanismus wird die UGE erhöht und werden die erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gesenkt. Die infolge der SGLT2-Hemmung erhöhte UGE drückt sich auch in einer osmotischen Diurese aus, wobei die diuretische Wirkung zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks führt. Die Erhöhung der UGE resultiert in einem Kalorienverlust und führt demzufolge, wie in Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt wurde, zu einer Reduktion des Körpergewichts. Die UGE-erhöhende und direkte blutzuckersenkende Wirkung von Canagliflozin ist Insulin-unabhängig. In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde eine Verbesserung des *homeostasis model assessment* der Betazellfunktion (HOMA *beta-cell*) sowie eine verbesserte Antwort der Insulinsekretion der Betazellen auf eine Mischkost-Belastung beobachtet. In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg einmal täglich vor einer Mahlzeit eine stärkere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion, als bei der Dosis von 100 mg einmal täglich beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die lokale Hemmung des intestinalen SGLT1 (ein wichtiger intestinaler Glucose-Transporter) zurückgeführt werden, die mit den vorübergehend hohen Canagliflozin-Konzentrationen im intestinalen Lumen vor der Resorption des Arzneimittels zusammenhängt (Canagliflozin ist ein niedrig-potenter Inhibitor			

des SGLT1-Transporters). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin. METFORMIN Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischen Wirkungen, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien. Metformin kann über drei Mechanismen wirken: • Reduktion der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung von Glukoneogenese und Glykogenolyse • Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung • Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption. Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin steigert die Transportkapazität der membranständigen Glucosetransporter GLUT-1 und GLUT-4. Beim Menschen wirkt sich Metformin, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel.			

Pharmakodynamische Wirkungen von Canagliflozin Nach oralen Einzel- und Mehrfach-Gaben von Canagliflozin an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden dosisabhängige Senkungen der RT_G und Erhöhungen der UGE beobachtet. Ausgehend von einem Anfangswert der RT_G von ca. 13 mmol/l wurde unter der Tagesdosis von 300 mg bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Phase-1-Studien eine maximale Suppression der 24-stündigen mittleren RT_G auf ca. 4 mmol/l bis 5 mmol/l gesehen. Dies lässt ein geringes Risiko für behandlungsinduzierte Hypoglykämien vermuten. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die einmal täglich mit 100 mg oder 300 mg Canagliflozin behandelt wurden, führten die Senkungen der RT_G in allen Phase-1-Studien zu einer erhöhten UGE im Bereich von 77 g/Tag bis 119 g/Tag. Die festgestellte UGE bedeutet einen Kalorienverlust von 308 kcal/Tag bis 476 kcal/Tag. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus hielten die Senkungen der RT_G und die Erhöhungen der UGE während einer Behandlungsdauer von 26 Wochen an. Es wurden mäßige Erhöhungen des täglichen Urinvolumens (im Allgemeinen < 400 ml bis 500 ml) beobachtet, die sich über mehrere Behandlungstage abmilderten. Die Harnsäureausscheidung mit dem Urin wurde durch Canagliflozin vorübergehend erhöht (Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert 19% an Tag 1, danach auf 6% an Tag 2 und 1% an Tag 13 zurückgehend). Dies war von einer anhaltenden Reduktion der Serum-Harnsäurekonzentration um ca. 20% begleitet. Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin			

und Metformin wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren Blutzuckerspiegel durch Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Es wurden keine klinischen Studien zur Wirksamkeit von Vokanamet® durchgeführt; jedoch wurde bei gesunden Probanden die Bioäquivalenz von Vokanamet® im Vergleich zu Canagliflozin plus Metformin bei gleichzeitiger Anwendung als separate Tabletten nachgewiesen. CANAGLIFLOZIN Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Canagliflozin auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Darunter waren 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Von den Patienten, die Canagliflozin erhielten, waren 72% Weiße, 16% Menschen asiatischer Herkunft, 4% Schwarze und 8% Angehörige anderer ethnischer Gruppen. 16% der Patienten waren Hispanier. Ca. 58% der Patienten waren männlich. Die Patienten hatten insgesamt ein Durchschnittsalter von 59,6 Jahren (Bereich: 21 Jahre bis 96 Jahre), wobei 3.082 Patienten ≥ 65 Jahre und 510 Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. 58% der Patienten hatten einen *Body Mass Index* (BMI) von ≥ 30 kg/m^2. <u>*Plazebokontrollierte Studien*</u> Canagliflozin wurde als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin, einer			

Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon sowie in Kombination mit Insulin und als Monotherapie untersucht (Tabelle 3). Verglichen mit Plazebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse ($p< 0,001$) hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich glycosiliertes Hämoglobin (HbA_{1c}), des prozentualer Anteils der Patienten, die einen $HbA_{1c} < 7\%$ erreichten, der Veränderung versus Ausgangswert der Nüchtern-Plasma-Glucose (FPG) sowie des postprandialen Blutzuckerwertes (PPG) nach 2 Stunden. Zusätzlich wurden im Vergleich zu Plazebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien*

	Canagliflozin + Metformin 100 mg (n=368)	Canagliflozin + Metformin 300 mg (n=367)	Plazebo + Metformin (n=183)
Zweifachtherapie mit Metformin (26 Wochen)			
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7,94	7,95	7,98
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz *versus* Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,62* (-0,76; -0,48)	-0,77* (-0,91; -0,64)	N/Z*
Patienten (%), die einen $HbA_{1c} < 7\%$ erreichten	45,5*	57,8*	29,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz *versus* Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,5* (-3,1; -1,9)	-2,9* (-3,5; -2,3)	N/Z*
Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff 100 mg (n=157)	**Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff 300 mg (n=156)**	**Plazebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=156)**
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz *versus* Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,71* (-0,90; -0,52)	-0,92* (-1,11; -0,73)	N/Z*
Patienten (%), die einen $HbA_{1c} < 7\%$ erreichten	43,2*	56,8*	18,0
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz *versus* Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-1,4* (-2,1; -0,7)	-2,0* (-2,7; -1,3)	N/Z*
Kombinationstherapie mit Insulin* (18 Wochen)			
	Canagliflozin + Insulin 100 mg (n=566)	**Canagliflozin + Insulin 300 mg (n=587)**	**Plazebo + Insulin (n=565)**
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01
Differenz *versus* Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,65* (-0,73; -0,56)	-0,73* (-0,82; -0,65)	N/Z*
Patienten (%), die einen $HbA_{1c} < 7\%$ erreichten	19,8*	24,7*	7,7
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1
Differenz *versus* Plazebo (adjustierter Mittelwert) (97,5%-KI)	-1,9* (-2,2; -1,5)	-2,4* (-2,8; -2,0)	N/Z*

* *Intent-to-treat*-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer antiglykämischen *Rescue*-Therapie.
* p<0,001 *versus* Plazebo.
* Nicht zutreffend.
* Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere blutzuckersenkende Arzneimittel).

Zusätzlich zu den oben vorgestellten Studien waren die Ergebnisse zur glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen Substudie zur Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Studie zur Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden, im Allgemeinen mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Zusätzlich zu den oben vorgestellten Studien waren die Ergebnisse zur glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen

Substudie zur Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Studie zur Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden, im Allgemeinen mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Eine einschlägige Studie zeigte, dass die Anwendung von Canagliflozin 50 mg und 150 mg zweimal täglich in Kombination mit Metformin zu klinisch und statistisch signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, einschließlich HbA_{1c}, des prozentualen Anteils der Patienten, die einen $HbA_{1c} < 7\%$ erreichten, der Veränderung versus Ausgangswert der FPG und der Reduktionen des Körpergewichtes im Vergleich zu Placebo führte, wie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse placebokontrollierter klinischer Studien von Canagliflozin bei zweimal täglicher Einnahme[a]

	Canagliflozin		Placebo (n=93)
	50 mg zweimal tgl. (n=93)	150 mg zweimal tgl. (n=93)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7.63	7.53	7.66
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0.45	-0.61	-0.01
Differenz *versus* Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0.44[b] (-0.637; -0.251)	-0.60[b] (-0.792; -0.407)	N/Z[c]
Patienten (%), die einen $HbA_{1c} < 7\%$ erreichten	47.8[d]	57.1[b]	31.5
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline) in kg	90.59	90.44	90.37
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2.8	-3.2	-0.6
Differenz *versus* Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2.2[b] (-3.1; -1.3)	-2.6[b] (-3.5; -1.7)	N/Z[c]

[a] *Intent-to-treat*-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte
[b] $p < 0{,}001$ verglichen mit Placebo.
[c] Nicht zutreffend.
[d] $p < 0{,}013$ verglichen mit Placebo.

Aktiv kontrollierte Studien

Canagliflozin wurde mit Glimepirid als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin sowie mit Sitagliptin als Bestandteil einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen (Tabelle 5). Als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin reduzierte Canagliflozin in der Dosierung von 100 mg einmal täglich den HbA_{1c}-Wert in ähnlichem Ausmaß *versus* Baseline wie Glimepirid und in der Dosierung von 300 mg einmal täglich stärker als Glimeperid ($p< 0{,}05$); damit erwies es sich als

nicht unterlegen. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode/einem Hypoglykämie-bedingten Ereignis während der 52-wöchigen Behandlung war in den Gruppen unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg geringer (5,6% bzw. 4,9%) als in der Gruppe, die mit Glimepirid behandelt wurde (34,2%). In einer Studie, in der Canagliflozin 300 mg einmal täglich und Sitagliptin 100 mg bei Anwendung im Rahmen einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurden, erwies sich Canagliflozin hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c} als nicht unterlegen ($p< 0,05$) und als überlegen ($p< 0,05$) im Vergleich zu Sitagliptin. Die Inzidenz hypoglykämischer Episoden/Hypoglykämie-bedingter Ereignisse betrug 40,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich und 43,2% unter Sitagliptin 100 mg. Sowohl im Vergleich zu Glimepirid als auch zu Sitagliptin wurden zudem signifikante Verbesserungen des Körpergewichts und Reduktionen des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse aktiv kontrollierter klinischer Studien[a]

Als Dualtherapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		**Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)**
	100 mg (n=483)	**300 mg (n=485)**	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	7,78	7,79	7,83
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenz *versus* Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,01[b] (−0,11; 0,09)	-0,12[b] (−0,22; −0,02)	N/Z[c]
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	53,6	60,1	55,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	86,8	86,6	86,6
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0
Differenz *versus* Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-5,2[b] (−5,7; −4,7)	-5,7[b] (−6,2; −5,1)	N/Z[c]
Als Tripletherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)			
	Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)		**Sitagliptin 100mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)**
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,12		8,13
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03		-0,66
Differenz zu Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,37[b] (-0,50; -0,25)		N/Z[c]
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47,6		35,3
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6		89,6
Veränderung *versus* Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5		0,3
Differenz *versus* Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,8[d] (-3,3; -2,2)		N/Z[c]

[a] *Intent-to-treat*-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer glykämischen *Rescue*-Therapie.
[b] $p < 0,05$.
[c] Nicht zutreffend.
[d] $p < 0,001$.

Besondere Patientengruppen In zwei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zusätzlich zu einer bestehenden stabilen Diabetes-Behandlung (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) angewendet. *Ältere Patienten* Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren bis ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis < 75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis ≤ 80 Jahren) mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter ihrer vorherigen Diabetes mellitus-Behandlung (blutzuckersenkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer 26-wöchigen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich statistisch signifikante (p< 0,001) Veränderungen um -0,57% bzw. -0,70% gegenüber dem Ausgangs-HbA_{1c} beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). *Nüchtern-Plasma-Glucose* In vier plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika in einer mittleren Veränderung der FPG gegenüber dem Ausgangswert um -1,2 mmol/l bis -1,9 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich bzw. -1,9 mmol/l bis -2,4 mmol/l unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu Plazebo. Diese Reduktionen wurden über die Behandlungsperiode hinweg			

aufrecht erhalten. Sie erreichten nach dem ersten Behandlungstag nahezu das Maximum. *Postprandialer Blutzuckerspiegel* Bei einer Mischkost-Belastung senkte Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika den postprandialen Blutzucker (PPG) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Plazebo um -1,5 mmol/l bis -2,7 mmol/l bei einer Dosierung von 100 mg einmal täglich bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l bei einer Dosierung von 300 mg einmal täglich. Diese Wirkung beruhte auf einer Reduktion der Glucosekonzentrationen vor den Mahlzeiten und einer Verminderung der postprandialen Glucoseexkursionen. *Körpergewicht* Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich als Bestandteil einer Dual- oder Tripletherapie mit Metformin führte zu einer statistisch signifikanten prozentualen Verbesserung des Körpergewichts in Woche 26 im Vergleich zu Plazebo. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit Glimepirid bzw. Sitagliptin verglichen wurde, konnte durch Canagliflozin in Kombination mit Metformin eine anhaltende und statistisch signifikante prozentuale Gewichtsabnahme von durchschnittlich -4,2% in der Gruppe unter Canagliflozin 100 mg bzw. -4,7% in der Gruppe unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Glimepirid und Metformin (1,0%) erzielt werden. Bei Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff führte Canagliflozin 300 mg einmal täglich zu einer			

Gewichtsabnahme von -2,5%, verglichen mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (0,3%). Bei einem Teil der Patienten (n=208), die an der aktiv kontrollierten Studie zur Zweifachtherapie mit Metformin teilnahmen, wurde mittels dualer Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominaler Computertomographie (CT) die Körperzusammensetzung untersucht; die Studie zeigte, dass rund zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust an Fettmasse zurückzuführen war, von dem das viszerale und das subkutane Fett in ähnlichem Umfang betroffen waren. An einer Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA nahmen 211 Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten teil. Diese zeigte, dass im Vergleich zu Placebo nahezu zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen war. Es wurden keine bedeutsamen Veränderungen der Knochendichte in trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt. <u>*Kardiovaskuläre Sicherheit*</u> In eine vorläufige, vorab spezifizierte Metaanalyse bzgl. der in den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 aufgetretenen adjudizierten bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse wurden 9.632 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen, darunter auch die 4.327 Teilnehmer (44,9%) einer noch laufenden kardiovaskulären Studie mit kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem Risiko für eine solche. Die *Hazard-Ratio* für den Vergleich zwischen den Canagliflozin-Gruppen (beide Dosen gepoolt) und den kombinierten aktiven und Plazebo-Vergleichsgruppen betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulär			

bedingter Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderlich machte) 0,91 (95% KI: 0,68; 1,22). Somit lag keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Canagliflozin in Relation zu den Komparatoren vor. Die *Hazard-Ratios* für die Canagliflozin-Dosen von 100 mg und 300 mg einmal täglich waren ähnlich. *Blutdruck* Einer Analyse von vier 26-wöchigen, plazebokontrollierten Studien (n=2.313) zufolge führte die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich -3,9 mmHg bzw. -5,3 mmHg, verglichen mit Plazebo (-0,1 mmHg), und zu einer geringeren Senkung des diastolischen Blutdrucks um durchschnittlich -2,1 mmHg bzw. -2,5 mmHg, verglichen mit Plazebo (-0,3 mmHg). Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz. *Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12%* In einer Substudie, in der Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12% Canagliflozin als Monotherapie erhielten, ging der HbA_{1c}-Wert (nicht Plazebo-adjustiert) unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich um -2,13% bzw. -2,56% gegenüber dem Ausgangswert zurück. METFORMIN In der prospektiven randomisierten (UKPDS-)			

Studie wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, nachdem sich ihr Blutzucker durch Diät allein nicht ausreichend kontrollieren ließ, ergab Folgendes: • eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetische Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), verglichen mit Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,0023) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,0034). • eine signifikante Senkung des absoluten Diabetes-bedingten Sterblichkeitsrisikos: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,017. • eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtsterblichkeitsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, verglichen mit Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p=0,011) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Insulin 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p=0,021). • eine signifikante Senkung des absoluten Herzinfarktrisikos: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p=0,01).			

Kinder und Jugendliche Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vokanamet® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. [1]Im Dossier betrachtete Therapiesituationen, für die vom G-BA im Beratungsgespräch zu Invokana® eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde (finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemaß § 8 AM-Nutzen V, Beratungsanforderung 2011-B-041: Canagliflozin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2)			

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

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind der Fachinformation von Vokanamet® entnommen (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Die Zulassung von Vokanamet® in Europa erfolgte im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Vokanamet® wurde Janssen-Cilag International NV am 23.04.2014 erteilt (EMA, 2014; European Commission, 2014).

Der von der European Medicines Agency EMA veröffentlichte European Public Assessment Report (EPAR) mit detaillierten Angaben zum Zulasssungsverfahren und Arzneimittel ist über die Internetseite der EMA verfügbar (http://www.ema.europa.eu/ema/).

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 2-4 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
keine weiteren Anwendungsgebiete	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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.

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Canagliflozin/Metformin FDC wurden die Fachinformation sowie die Zulassungsunterlagen herangezogen. Weitere Informationen zur Funktionsweise der Niere und der SGLT-Proteine wurden außerdem aus bei Janssen-Cilag vorliegenden und mittels Stichwortsuchen erhaltenen Reviews gewonnen.

Für die Beschreibung der Wirkmechanismen der anderen OAD wurden hauptsächlich die aktuellen deutschen Leitlinien sowie Fachinformationen zitiert. Informationen zur Erstattungsfähigkeit und Verordnungsausschlüssen verschiedener Antidiabetika sind auf der Homepage des G-BA verfügbar (www.g-ba.de).

Die Relevanz der therapeutischen Vorteile von Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber den anderen Therapieoptionen wurde mit medizinisch-wissenschaftlichen Artikeln belegt, die über orientierende Literaturrecherchen gefunden wurde.

Die Informationen zur Zulassung von Canagliflozin/Metformin FDC entstammen internen Unterlagen von Janssen-Cilag sowie den Internetseiten der EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/) und der FDA (www.fda.gov).

Weiterhin diente das Nutzendossier Invokana® als Informationsquelle (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/105/).

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] Abdul-Ghani, M. A. & DeFronzo, R. A. 2008. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists,* 14**,** 782-90.

[2] AkdÄ. 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) März 2009* [Online], 2. Auflage. Verfügbar: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[3] American Diabetes Association: Workgroup on Hypoglycemia. 2005. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes care,* 28**,** 1245-9.

[4] Anthony, K., Reed, L. J., Dunn, J. T., et al. 2006. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes,* 55**,** 2986-92.

[5] BÄK, KBV & AWMF. 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 3, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf [Aufgerufen am 30.06.2014].

[6] Bakris, G. L., Fonseca, V. A., Sharma, K., et al. 2009. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney international,* 75**,** 1272-7.

[7] Barnett, A. H., Cradock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract,* 64**,** 1121-9.

[8] Bays, H. 2009. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Current medical research and opinion,* 25**,** 671-81.

[9] BfArM. 2010. Rosiglitazon: Das BfArM ordnet Vertriebseinstellung an. Pressemitteilung 11/10. Verfügbar: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/mitteil2010/pm11-2010.html [Aufgerufen am 09.07.2014].

[10] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K.-H., et al. 2013a. Canagliflozin demonstrates durable glycemic improvements over 104 weeks versus glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin - Conference Poster. *73rd scientific sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 21-25* [Online]. Verfügbar: http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=0687e7c8-c97d-442b-92ec-ae505e051854&cKey=999bb8b4-6b08-4d8b-8454-bbfd92b3163a&mKey=%7B89918D6D-3018-4EA9-9D4F-711F98A7AE5D%7D [Aufgerufen am 09.07.2014].

[11] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K. H., et al. 2013b. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately

controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet,* 382**,** 941-50.

[12] Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment. *Nature reviews. Drug discovery,* 9**,** 551-9.

[13] DeFronzo, R. A., Davidson, J. A. & Del Prato, S. 2012. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes, obesity & metabolism,* 14**,** 5-14.

[14] Devineni, D., Morrow, L., Hompesch, M., et al. 2012. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes, obesity & metabolism,* 14**,** 539-45.

[15] EMA. 2014. European Public Assessment Report (EPAR) Vokanamet-Canagliflozin/Metformin FDC, EMA/179391/2014, (Stand: 20.02.2014). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002656/WC500166672.pdf [Aufgerufen am 30.06.2014].

[16] European Commission 2014. Commission Implementing Decision of 23.04.2014.

[17] Fachinformation Acarbose 50mg/100mg Tabletten. Stand: August. 2013. AbZ-Pharma. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.07.2014].

[18] Fachinformation BYDUREON (Exenatide) 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. Stand: April. 2014. AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.07.2014].

[19] Fachinformation BYETTA (Exenatide) 5/10 Mikrogramm Injektionslösung Fertigpen. Stand: April. 2014. AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.07.2014].

[20] Fachinformation Lyxumia (Lixisenatid) 20 Mikrogramm Injektionslösung. Stand: September. 2013. Sanofi. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.07.2014].

[21] Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2011. Heumann Pharma GmbH. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 30.06.2014].

[22] Fachinformation Victoza (Liraglutid) 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: April. 2014. Novo Nordisk. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 09.07.2014].

[23] Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April. 2014. Janssen-Cilag International NV.

[24] Farber, S. J., Berger, E. Y. & Earle, D. P. 1951. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *The Journal of clinical investigation,* 30**,** 125-9.

[25] Fonseca, V. 2003. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *The American journal of medicine,* 115 Suppl 8A**,** 42S-48S.

[26] Freichel, M. & Mengel, K. 2013. Antidiabetika. *In:* SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2013.* Heidelberg: Springer-Verlag.

[27] Freitas, H. S., Anhe, G. F., Melo, K. F., et al. 2008. Na(+) -glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology,* 149**,** 717-24.

[28] G-BA. 2008a. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide Vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[29] G-BA. 2008b. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10. April Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[30] G-BA. 2010a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[31] G-BA. 2010b. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[32] Gerich, J. E. 2010. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association,* 27**,** 136-42.

[33] Heller, S. 2004. Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract,* 65 Suppl 1**,** S23-7.

[34] Holman, R. R., Cull, C. A. & Turner, R. C. 1999. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes care,* 22**,** 960-964.

[35] IQWiG. 2007. IQWiG-Bericht Nr. 24: Rapid Report: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide, Auftrag A05-23, V. 1.0 (Stand 20.08.2007). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf [Aufgerufen am 09.07.2014].

[36] Janssen Research & Development. 2013. Clinical Overview - Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. Stand: 18.02.2013.

[37] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med,* 355**,** 2427-43.

[38] Kersten, S. 2001. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep,* 2**,** 282-6.

[39] Lee, Y. J., Lee, Y. J. & Han, H. J. 2007. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney international,* 72**,** S27-35.

[40] Maedler, K., Carr, R. D., Bosco, D., et al. 2005. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab,* 90**,** 501-6.

[41] Marsenic, O. 2009. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 53**,** 875-83.
[42] Mather, A. & Pollock, C. 2011. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl (120),* 79**,** S1-6.
[43] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie,* 4**,** 32-64.
[44] McFarlane, S. I. 2009. Insulin therapy and type 2 diabetes: management of weight gain. *J Clin Hypertens (Greenwich),* 11**,** 601-7.
[45] Mogensen, C. E. 1971. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamcis during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation,* 28**,** 101-9.
[46] Neumiller, J. J., White, J. R., Jr. & Campbell, R. K. 2010. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs,* 70**,** 377-85.
[47] Origin Trial Investigators, Gerstein, H. C., Bosch, J., et al. 2012. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine,* 367**,** 319-28.
[48] Polidori, D., Sha, S., Sarich, T., et al. 2010. Canagliflozin lowers the renal threshold for glucose excretion in lean, obese, and type 2 diabetic subjects. *46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).*
[49] Polidori, D., Vercrysse, F. & Ferrannini, E. 2012. Canaglilfozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, improves indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea, Abstract No. 761. *Diabetologia,* 55 [Suppl1]**,** S313.
[50] Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., et al. 2005. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes,* 54**,** 3427-34.
[51] Rosenstock, J., Aggarwal, N., Polidori, D., et al. 2012. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care,* 35**,** 1232-8.
[52] Rothenberg, P. L., Devineni, D., Ghosh, A., et al. 2010. Canagliflozin, A Novel Inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2, Improved Glucose Control in Subjects with Type 2 Diabetes: Results of a Phase 1b Study, Poster 876.
[53] Schernthaner, G., Gross, J. L., Rosenstock, J., et al. 2013. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylurea: A 52-week randomized trial. *Diabetes care,* 36**,** 2508-2515.
[54] Stenlöf, K., Cefalu, W. T., Kim, K. A., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism,* 15**,** 372-82.
[55] UK Prospective Diabetes Study Group 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet,* 352**,** 854-65.
[56] Wajchenberg, B. L. 2010. Clinical approaches to preserve beta-cell function in diabetes. *Advances in experimental medicine and biology,* 654**,** 515-35.
[57] Wright, E. M. 2001. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *American journal of physiology. Renal physiology,* 280**,** F10-8.

[58] Wright, E. M., Hirayama, B. A. & Loo, D. F. 2007. Active sugar transport in health and disease. *Journal of internal medicine,* 261**,** 32-43.
[59] Wright, E. M., Loo, D. D. & Hirayama, B. A. 2011. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews,* 91**,** 733-94.