

Canagliflozina/metformina

Indicació avaluada: tractament d'adults de ≥ 18 anys d'edat amb diabetis mellitus tipus 2 com a complement de la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en pacients que no aconseguen un control suficient amb les dosis màximes tolerades de metformina en monoteràpia, en pacients que malgrat rebre les dosis màximes tolerades de metformina juntament amb altres medicaments hipoglucemiants incloent la insulina, no aconseguen un control glucèmic adequat i en pacients ja tractats amb la combinació de canagliflozina i metformina en comprimits diferents.

COMPARADORS: sulfonilurees, repaglinida, pioglitazona, gliptines i anàlegs del GLP-1 en teràpia doble amb metformina; pioglitazona i gliptines en teràpia triple amb metformina i sulfonilurees; insulina.

Punts clau

- L'associació a dosis fixes de canagliflozina amb metformina (CANA/MET) ha estat autoritzada per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) en pacients que no assoleixen un control glucèmic adequat amb metformina a dosis màximes tolerades en monoteràpia o en tractament combinat amb altres hipoglucemiants, o en pacients que ja estan en tractament amb la combinació CANA+MET, administrats en comprimits separats.
- Les dosis de 150 mg/850 mg i 150 mg/1000 mg requereixen validació sanitària per garantir que el seu ús es restringeix al tractament d'aquells pacients diabètics que amb la dosi de 50/850 mg o 50/1000 mg de CANA/MET no assoleixen el control glucèmic adequat.
- Ambdós fàrmacs estan comercialitzats en forma monocomponent. CANA ha estat avaluada recentment, conclouent que no suposa un avantatge terapèutic en la indicació aprovada comparada amb les alternatives ja existents amb major experiència d'ús.
- CANA/MET està contraindicat en pacients amb un aclariment de creatinina (CICr) < 60 ml/min.
- Els estudis realitzats amb la combinació de CANA+MET, administrats separatament, van mostrar no inferioritat en la reducció de l'HbA1c per a la dosi de CANA de 100 mg vs. glimepirida en doble teràpia. CANA 300 mg va ser lleugerament superior a glimepirida en doble teràpia i a sitagliptina en triple teràpia. No obstant això, aquestes diferències observades entre els tractaments van ser modestes (-0,12% i -0,37% respectivament). El benefici marginal afegit de CANA en teràpia doble se situa entre 0,6-0,7%.
- L'associació de CANA i MET presenta un perfil de seguretat similar al dels seus components separatament. Els estudis clínics han mostrat una menor incidència d'hipoglucèmies a causa del seu mecanisme d'acció i un increment en la freqüència d'infeccions genitals, sense que se'n coneguin les repercussions a llarg termini.
- Després de l'experiència postcomercialització s'han notificat casos greus de cetoacidosis diabètica associada al tractament amb els inhibidors del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2).
- La combinació CANA/MET compta amb un pla de seguiment postcomercialització dirigit a ampliar la informació sobre la seguretat cardiovascular i l'aparició de tumors de bufeta a llarg termini així com el seu ús en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva (classe IV de la NYHA).

Paraules clau: inhibidors del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2); diabetis mellitus; triple teràpia; doble teràpia.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC*

N.14/2015

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Vokanamet® 50/850 mg i 50/1000 mg; 150/850 mg i 150/1000 mg, comprimits envornissats amb pel·lícula. Janssen Cilag International NV

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

CODI ATC

A10BD16

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Juliol 2014

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica. Validació sanitària Vokanamet® 150 mg/850 mg i 150 mg/1000 mg

DATA D'AVALUACIÓ

Juny 2015

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

En el tractament de la DM2 les guies de pràctica clínica consideren com a primera opció iniciar el tractament amb metformina (MET) en monoteràpia, quan no s'aconsegueix assolir un control glucèmic adequat amb mesures no farmacològiques. En pacients que presentin algun tipus d'intolerància o contraindicació a MET, es pot considerar una sulfonilurea (SU) com a tractament d'inici.¹⁻⁴ En pacients amb mal control glucèmic malgrat el tractament amb MET, es recomana afegir una SU, ja que es tracta de la combinació amb major experiència d'ús i més cost-efectiva¹. Les glitazones (pioglitazona), glinides i inhibidors de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) es poden considerar alternatives a les SU en tractament combinat, segons les característiques individuals de cada pacient.

Quan la teràpia doble no sigui eficaç, es considera d'elecció l'inici o la intensificació de la teràpia amb insulina, llevat que existeixi algun inconvenient per a la insulinització a causa de les característiques del pacient. Com a alternativa, es pot considerar l'addició d'un tercer antidiabètic oral.¹⁻⁴

L'associació avaluada conté com principis actius associats a dosis fixes canagliflozina (CANA) i metformina (MET). La **canagliflozina** s'ha avaluat recentment i ha rebut la qualificació de «no suposa un avenç terapèutic»

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

La combinació a dosis fixes de CANA/MET està indicada en el tractament d'adults de ≥ 18 anys amb DM2 com a complement de la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en:

- pacients que no aconseguen un control suficient amb les dosis màximes tolerades de MET en monoteràpia,
- pacients que malgrat rebre les dosis màximes tolerades de MET junt amb altres medicaments hipoglucèmics incloent la insulina, no aconseguen un control glucèmic adequat, i
- pacients ja tractats amb la combinació de CANA i MET en comprimits diferents.

Mecanisme d'acció^{5,6,7}

CANA inhibeix de forma selectiva i reversible el cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2), que s'expressa de ma-

per al tractament de la DM2. MET és un fàrmac de primera línia amb àmplia experiència d'ús.

Es desconeixen els efectes de l'associació CANA/MET sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular. La combinació CANA+MET ha demostrat ser similar a glimepirida+MET i superior a sitagliptina+MET+SU (dosi de CANA 300 mg), encara que les diferències entre tractaments van ser modestes des del punt de vista clínic. Es desconeix el perfil de seguretat de CANA a llarg termini així com les conseqüències de les infeccions genitals associades al tractament.

La combinació a dosis fixes podria oferir l'avantatge d'afavorir el compliment, encara que no existeixen estudis d'adherència que ho corroborin. No s'ha identificat un grup de pacients concret en qui la combinació pugui suposar un benefici afegit.

Donats els resultats d'eficàcia disponibles i la incertesa associada al seu perfil de seguretat a llarg termini, l'associació de CANA/MET a dosis fixes és una opció més per al tractament individualitzat de la DM2 en pacients amb un ClCr > 60 ml/min, però no aporta avantatges comparada amb les alternatives terapèutiques ja disponibles i amb major experiència d'ús.

nera selectiva als túbuls renals proximals. CANA també té activitat inhibidora transitòria de l'SGLT1 intestinal. Independentment de la secreció i acció de la insulina, redueix la reabsorció renal de glucosa, augmentant així la seva excreció, i disminueix la glucèmia basal i postprandial. Pel seu mecanisme d'acció, CANA augmenta la diüresi i com a conseqüència es redueix modestament la pressió arterial.

MET és una biguanida que disminueix la producció hepàtica de glucosa, augmenta la sensibilitat a la insulina en teixits perifèrics i retarda l'absorció intestinal de glucosa.

Dades farmacocinètiques^{5,6}

S'ha demostrat en cinc estudis específics la bioequivalència de la combinació a dosis fixes CANA/MET respecte a CANA i MET administrats com comprimits individuals de forma simultània.

L'administració concomitant amb aliments no va afectar

L'AUC de cap dels components, però atès que l'administració de MET està recomanada amb menjars per evitar les reaccions adverses gastrointestinals, es recomana administrar la combinació CANA/MET amb aliments.

CANA s'uneix extensament a les proteïnes plasmàtiques (99%). La principal ruta d'eliminació és la glucuronidació, amb escassa participació dels citocroms. Aproximadament un 60% i un 33% de la dosi administrada s'excreta en femta i orina, respectivament. La unió a proteïnes plasmàtiques de MET és insignificant. S'excreta inalterada en orina, i la seva semivida d'eliminació és d'aproximadament 6,5 hores.

Posologia i forma d'administració⁵

La dosi de CANA/MET s'ha d'individualitzar depenent del tractament que ja estigui rebent el pacient, la seva eficàcia i la seva tolerabilitat, sense superar la dosi màxima diària recomanada de 300 mg de CANA i 2000 mg de MET.

En pacients que no aconseguixin un control glucèmic adequat amb la dosi màxima tolerada de metformina:

Dades d'eficàcia

No s'han realitzat estudis d'eficàcia amb la combinació a dosis fixes de CANA/MET. Per aquest motiu, l'informe de l'Agència Europea del Medicament (EMA)⁹ ha incorporat estudis que demostren la bioequivalència de la combinació a dosis fixes amb els comprimits administrats separatament per a totes les dosis proposades i la posologia dues vegades al dia, que s'ha justificat partint de consideracions farmacocinètiques i farmacodinàmiques.

D'aquesta manera, les dades d'eficàcia per a la combinació procedeixen de 6 estudis fase III aleatoritzats, cegament doble, controlats amb placebo i amb comparador actiu, en els quals CANA i MET (sols o amb altres hipoglucemiants) es van administrar de forma simultània però en comprimits separats. Addicionalment, es disposa d'un subestudi (de l'estudi de seguretat cardiovascular CANVAS) en el qual es va avaluar l'eficàcia de CANA+MET+insulina, i de dos estudis de suport en pacients d'edat avançada i en pacients amb IR. Tots els assajos s'han analitzat prèviament a l'informe d'avaluació de CANA. Vegeu taula 1.

La variable principal d'eficàcia en els estudis va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c des de l'inici fins al final del tractament a les 18, 26 o 52 setmanes depenent de l'estudi considerat.

Els estudis van incloure un total de 10.285 pacients amb DM2; la majoria de raça blanca (72%) i barons (58%).

La dosi inicial recomanada de la combinació ha de contenir 50 mg de CANA dues vegades al dia més la dosi de MET que ja estiguin rebent o la dosi més pròxima que es consideri terapèuticament adequada. En pacients que tolerin una dosi de CANA/MET amb 50 mg de CANA i que necessitin un major control glucèmic, la dosi es podrà augmentar a 150 mg de CANA dues vegades al dia.

En pacients que ja estiguin prenent canagliflozina i metformina en comprimits diferents:

En pacients que ja estiguin prenent CANA i MET en comprimits diferents, la combinació a dosis fixes s'ha d'iniciar amb la mateixa dosi diària total de CANA i MET que estiguin rebent o la dosi més pròxima de MET que es consideri terapèuticament apropiada.

Abans que el pacient canviï a CANA/MET, s'ha de considerar un ajust de la dosi de CANA (afegida a la dosi òptima de MET). En pacients que tolerin la combinació amb 50 mg de CANA i que necessitin un major control glucèmic, es podrà considerar un augment de la dosi a CANA/MET amb 150 mg de CANA sempre que el CICr sigui ≥ 60 ml/min.

L'edat mitjana va ser de 59,5 anys (21-96). Aproximadament un 80% d'aquests pacients estaven en tractament amb MET.

Dels 5.151 pacients que es van tractar amb la combinació CANA+MET, un 27% eren ≥ 65 anys, un 23% tenia una edat entre 65 i 75 anys, un 3,7% entre 75 i 85 anys, i només 1 pacient era > 85 .

L'informe de l'EMA incorpora un nou estudi fase II (DIA2003) de 18 setmanes de durada on es va investigar l'eficàcia i seguretat de l'administració dues vegades al dia de CANA en combinació amb MET.⁸ L'administració de CANA 50 i 150 mg dues vegades al dia en tractament combinat amb MET va aconseguir reduccions estadísticament significatives en els nivells d'HbA1c respecte a placebo.

Eficàcia de la combinació CANA+MET comparada amb comparador actiu

Es disposa de dos estudis de no inferioritat, en els quals s'ha avaluat l'eficàcia de la combinació CANA+MET comparada amb glimepirida+MET (estudi CANTATA-SU) i de CANA+MET junt amb SU comparada amb sitagliptina+MET+SU (estudi CANTATA-D2). Addicionalment, en aquests estudis, es va establir realitzar un test de superioritat si s'aconseguia demostrar la no inferioritat.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control
Tractament combinat doble					
CANTATA-SU⁹ (DIA3009)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, de no inferioritat*	1.452 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	52 + 52 setmanes	CANA 100 o 300 + MET	GLIM + MET
CANTATA-D¹⁰ (DIA3006)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	1.284 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	26 + 26 setmanes	CANA 100 o 300 + MET	PBO o SIT + MET
Tractament combinat triple					
CANTATA-D2¹¹ (DIA3015)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, de no inferioritat*	755 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET+SU	52 setmanes	CANA 300 + MET+SU	SIT + MET + SU
CANTATA-MSU¹² (DIA3002)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	469 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET+SU	26 + 26 setmanes	CANA 100 o 300 + MET + SU	PBO + MET + SU
CANTATA-MP¹³ (DIA3012)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	342 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET+PIO	26 + 26 setmanes	CANA 100 o 300 + MET + PIO	PBO + MET + PIO
Tractament combinat amb insulina					
DIA3008^{8,14} (subestudi CANVAS)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	1.718 pacients en tractament amb insulina (≥ 30 uts/dia)	18 setmanes	CANA 100 o 300 ± MET o un altre ADO	PBO
Poblacions especials					
DIA3004¹⁵	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	269 pacients sense control glucèmic adequat i amb IR moderada (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m ²)	26 + 26 setmanes	CANA 100 o 300	PBO
DIA3010¹⁶	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	714 pacients d'edat avançada amb DM2 no controlats adequadament	26 + 78 setmanes	CANA 100 o 300	PBO

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ADO: antidiabètic oral; CANA: canagliflozina; GLIM: glimepirida; INS: insulina; MET: metformina; PBO: placebo; PIO: pioglitazona; SIT: sitagliptina; uts: unitats. * marge de no inferioritat: 0,3%.

En l'estudi CANTATA-SU s'ha avaluat l'eficàcia d'ambdues dosis de CANA en combinació amb MET, en pacients no controlats adequadament amb dosis màximes de MET. Els pacients inclosos presentaven una HbA1c basal de 7,8%, índex de massa corporal (IMC) de 31 kg/m² i mitjana d'edat de 56 anys.

En l'estudi CANTATA-D2 es va avaluar únicament l'eficàcia de CANA 300 mg comparada amb sitagliptina 100 mg en pacients no controlats amb dosis màximes de MET+SU. Es van incloure pacients amb una HbA1c

basal de 8,1%, un IMC de 31,6 kg/m² i una edat mitjana de 56 anys. Es van excloure pacients amb hipertensió no controlada i malaltia cardiovascular.

En ambdós estudis es van excloure pacients amb una taxa de filtració glomerular estimada (TFGe) < 55 ml/min/1,73 m².

Comparada amb glimepirida+metformina, CANA+MET va demostrar ser no inferior en la reducció de l'HbA1c. Únicament la combinació que va incloure la dosi supe-

rior de CANA (300 mg) va mostrar ser superior estadísticament comparada amb glimepirida, però amb una

modesta diferència pel que fa a la reducció dels nivells de l'HbA1c. Vegeu taula 2.

Taula 2. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana de l'HbA1c [%]) de CANA+MET vs. comparador actiu.

Eficàcia de canagliflozina en tractament combinat doble comparada amb glimepirida								
Estudi	Ttm de base	Canagliflozina			Glimepirida			Diferència entre tractaments (%) (IC 95%)
		N	HbA1c (%) basal	Reducció mitjana (%)	N	HbA1c (%) basal	Reducció mitjana (%)	
CANTATA-SU ⁹	MET	483 ^a	7,78 ^a	-0,82 ^a	482	7,83	-0,81	-0,01 (-0,11 a 0,09) -0,12 (-0,22 a -0,02)
		485 ^b	7,79 ^b	-0,93 ^b				

MET: metformina; Ttm: tractament; a: CANA 100 mg; b: CANA 300 mg. Resultats de l'anàlisi per ITTm.

Comparada amb sitagliptina, en l'estudi CANTATA-D2 es va complir el criteri de no inferioritat i es va demostrar també la superioritat de CANA 300 mg en combinació amb MET i SU. La diferència entre tractaments en termes de reducció dels nivells d'HbA1c es pot observar a la taula 3.

Taula 3. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana de l'HbA1c [%]) de CANA en tractament combinat triple vs. comparador actiu.

Eficàcia de canagliflozina en tractament combinat triple davant de sitagliptina								
Estudi	Ttm de base	Canagliflozina			Sitagliptina			Diferència entre tractaments (%) (IC 95%)
		N	HbA1c (%) basal	Reducció mitjana (%)	N	HbA1c (%) basal	Reducció mitjana (%)	
CANTATA-D2 ¹¹	MET+SU	378 ^b	8,12	-1,03 ^b	378	8,13	-0,66	-0,37 (-0,50 a -0,25)

MET: metformina; SU: sulfonilurea; Ttm: tractament; b: canagliflozina 300 mg. Resultats de l'anàlisi per ITTm.

Estudis de combinació davant de placebo

En els estudis fase III controlats amb placebo, l'eficàcia de CANA en combinació amb MET va ser consistent de

manera general i es va mostrar superior a placebo amb reduccions dels nivells plasmàtics d'HbA1c d'entre -0,77% i -0,92% per a CANA 300 mg i -0,62% i -0,71% per a la dosi de 100 mg. Vegeu taula 4 a continuació.

Taula 4. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana de l'HbA1c [%]) de CANA en monoteràpia i tractament combinat doble i triple vs. placebo.

Eficàcia de canagliflozina en tractament combinat doble i triple davant de placebo						
Estudi	Tractament de base	CANA		Placebo		Diferència entre tractaments (%) (IC 95%); p
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
CANTATA-D ¹⁰	Metformina	368 ^a	-0,73 ^a	183	-0,11	-0,62 (-0,76 a -0,48) < 0,001 -0,77 (-0,91 a -0,63) < 0,001
		367 ^b	-0,88 ^b			
CANTATA-MSU ¹²	Metformina + Sulfonilurea	157 ^a	-0,85 ^a	156	-0,13	-0,71 (-0,90 a -0,52) < 0,001 -0,92 (-1,11 a -0,73) < 0,001
		156 ^b	-1,06 ^b			
CANTATA-MP ¹³	Metformina + Pioglitazona	113 ^a	-0,89 ^a	115	-0,26	-0,63 (-0,81 a -0,44) < 0,001 -0,77 (-0,95 a -0,57) < 0,001
		114 ^b	-1,03 ^b			

CANA: canagliflozina; a: CANA 100 mg; b: CANA 300 mg.

Eficàcia en poblacions especials

Com a part del programa clínic també es va incorporar un estudi en pacients d'edat avançada (DIA3010) i un altre en pacients amb IR moderada (DIA3004).

L'estudi DIA3010 es va dur a terme amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i seguretat de CANA en pacients d'entre 55 i 80 anys d'edat (edat mitjana: 63), amb mal control glucèmic malgrat el tractament amb antidiabètics. El 85,3% d'aquests pacients estava en tractament previ amb MET. Encara que es van aconseguir reduccions en l'HbA1c de -0,70% i -0,57% per a CANA 300 mg i 100 mg respectivament ($p < 0,001$), la distribució d'edats en aquest estudi no difereix respecte a la resta d'estudis fase III, de manera que no aporta informació addicional a la ja coneguda sobre l'eficàcia de CANA en aquest grup de pacients.

Dades de seguretat

Les dades de seguretat sobre la combinació CANA/MET procedeixen de l'anàlisi dels estudis disponibles, així com de les dades de seguretat dels principis actius separatament.

El perfil d'efectes adversos observats amb la combinació a dosis fixes és concordant amb el perfil conegut per a cada un dels dos fàrmacs en monoteràpia. MET no va disminuir la seguretat i tolerabilitat de CANA.

Les reaccions adverses (RA) notificades amb més freqüència van ser: candidiasi vulvovaginal, infecció urinària, poliúria o pol·laciúria i hipoglucèmia (als tractats amb la combinació CANA+MET+insulina o CANA+MET+SU). En general, la incidència global de RA greus o que van motivar l'abandonament va ser baixa i es va distribuir de forma equilibrada entre els diferents grups de tractament⁵.

Reaccions adverses^{5,8}

Les reaccions adverses d'especial interès i notificades en els estudis amb CANA+MET van ser les següents:

Hipoglucèmies: CANA per si mateixa o associada a MET no va produir un augment en la freqüència d'episodis d'hipoglucèmia respecte a placebo. Quan CANA+MET es va utilitzar juntament amb SU o insulina, va incrementar la incidència d'hipoglucèmia, per la qual cosa s'ha de tenir precaució en aquests casos i realitzar els ajustos de dosi apropiats.

Infeccions urinàries i genitals: el percentatge de pacients que va presentar almenys una infecció de vies urinàries va ser superior en els pacients que van rebre

En el cas de pacients amb IR moderada, les reduccions en els nivells d'HbA1c aconseguides són de rellevància clínica qüestionable (-0,30% [$p < 0,05$] i -0,40% [$p < 0,001$], per a CANA 100 mg i 300 mg).

Efectes sobre el pes corporal

En una anàlisi conjunta de tots els estudis controlats amb placebo, la reducció mitjana del pes corporal aconseguida va ser de -1,84 kg i -2,43 kg per a CANA 100 mg i 300 mg respectivament i ajustats per placebo.

En els estudis davant de comparador actiu, es van observar reduccions en el pes corporal en els pacients tractats amb ambdues dosis de CANA (-3,7 kg i -4,0 kg per a CANA 100 mg i 300 mg respectivament), davant l'augment observat en el grup de glimepirida (+0,7 kg). CANA 300 mg va reduir també el pes respecte a sitagliptina: diferència entre tractaments -2,4 kg ($p < 0,001$).

CANA (8% -8,3%) en comparació amb el grup placebo (6,3%). S'ha observat també un increment en la incidència d'infeccions genitals, majoritàriament d'origen micòtic, tant en homes com en dones, encara que especialment en aquestes últimes associat al tractament amb CANA. La incidència d'infeccions en dones davant de placebo va ser de 10,4%, 11,4% i 3,2% (CANA 100 mg, 300 mg i placebo, respectivament), davant de glimepirida va ser d'11%, 14% i 2%, i davant de sitagliptina, de 15,3% vs. 4,3% (CANA 300 mg i sitagliptina). No es coneixen les conseqüències a llarg termini d'aquestes infeccions, ni l'efecte de les seves recurrències en els pacients en tractament amb CANA o alguna combinació que la contingui.

Alteració de la funció renal: s'han observat descensos reversibles del filtrat glomerular en pacients tractats amb CANA, a causa d'un augment en la creatinina sèrica. La causa, per tant, podria ser l'hemoconcentració deguda a la depleció de volum associada al tractament amb inhibidors de l'SGLT2.

Depleció de volum: s'ha observat un augment en la incidència d'esdeveniments relacionats amb la depleció de volum associada al mecanisme d'acció de CANA de forma dosiddependent. La RA notificada amb més freqüència va ser la hipotensió (0,6%, 1,3% i 1,5% en els grups no CANA, CANA 100 mg i 300 mg).

Seguretat cardiovascular: s'està estudiant en un assaig (CANVAS) actualment en marxa en què participen pacients tant amb antecedents com amb alt risc cardiovascular. A més, com a part del procés de registre, es va dur a terme una metanàlisi d'estudis fase II i III per definir el risc d'esdeveniments cardiovasculars amb CANA. Els re-

sultats van demostrar una distribució equilibrada d'esdeveniments cardiovasculars entre els diferents grups de CANA i els comparadors actius.

Fractures òssies: s'ha observat un lleu increment en la incidència de fractures en els pacients tractats amb CANA o alguna combinació que la contingui. Encara que no s'ha establert la relació causal d'aquest efecte, però es podria deure a un augment de les caigudes a conseqüència dels descensos en la pressió arterial associats al tractament amb CANA.

Canvis en el perfil lipídic: es desconeix la rellevància clínica de l'increment observat en els nivells de colesterol LDL i HDL en els pacients tractats amb CANA o alguna combinació que la contingui.

Alteracions gastrointestinals: apareixen principalment durant l'inici del tractament. Les RA més freqüents són nàusees, vòmits, diarrea, dolor abdominal o pèrdua de gana.

Després de l'experiència postcomercialització s'han notificat casos greus de cetoacidosis diabètica associada al tractament amb els inhibidors del cotransportador SGLT2, encara que fins al moment no s'ha pogut establir el mecanisme subjacent pel qual aquests fàrmacs podrien desencadenar-la. Es recomana la determinació de cossos cetònics en pacients que desenvolupin símptomes suggestius de cetoacidosis diabètica fins i tot quan els nivells de glucèmia no suggereixin el diagnòstic.¹⁷

Contraindicacions⁵

- Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients.
- Cetoacidosis diabètica, precoma diabètic.
- Insuficiència renal moderada o greu (pacients amb TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min).
- Trastorns aguts que puguin alterar la funció renal com a: deshidratació, infecció greu, xoc.
- Malaltia aguda o crònica que pugui causar hipòxia tissular com a: insuficiència cardíaca o respiratòria, infart de miocardi recent, xoc.
- Insuficiència hepàtica, intoxicació etílica aguda, alcoholisme.

Precaucions⁵

- CANA/MET no s'ha d'usar en pacients amb DM1, ni per al tractament de la cetoacidosis diabètica.

- Acidosis làctica. És una reacció metabòlica molt poc freqüent però greu i que pot ocórrer, associada particularment a l'ús de MET. L'ús de la combinació CANA/MET en pacients amb insuficiència renal de moderada a greu i insuficiència hepàtica està contraindicat, a causa d'un major risc d'acidosis làctica.

- Pacients amb risc de depleció de volum, hipotensió i/o desequilibris electrolítics. CANA augmenta la diuresi, associada a un lleuger descens de la pressió arterial. No es recomana, per tant, l'ús de CANA/MET en pacients en tractament amb diürètics de la nansa o amb patologies agudes que comportin depleció de volum.

- S'han notificat casos de candidiasi vulvovaginal en dones i balanitis o balanopostitis en homes, associat a l'excreció urinària de glucosa, pròpia del mecanisme d'acció de CANA.

- Insuficiència cardíaca: l'experiència d'ús és limitada en la classe III de la NYHA i no hi ha experiència en la classe IV.

- S'ha de tenir precaució en pacients amb l'hematòcrit elevat, ja que s'ha vist que CANA l'incrementa.

- Administració de medis de contrast iodat. Pot produir insuficiència renal i, per tant, acumulació de MET (acidosis làctica). CANA/MET s'ha d'interrompre abans de realitzar la prova i no s'ha de reprendre fins passades 48 hores.

- CANA/MET ha de retirar-se 48 hores abans de qualsevol intervenció quirúrgica electiva amb anestèsia general, espinal o peridural, i es reprendrà 48 hores després sempre que la funció renal s'hagi restablert.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

- No s'han realitzat estudis d'interaccions amb la combinació CANA/MET, però sí que es disposa de la informació per a cada un dels fàrmacs individuals.

- No es recomana l'ús de CANA en pacients tractats amb diürètics de la nansa, ja que pot potenciar el seu efecte i augmentar el risc de deshidratació i hipotensió.

- Pot ser necessari utilitzar una dosi menor d'insulina o d'un secretagog quan aquests medicaments s'usen en combinació amb CANA/MET, per disminuir el risc d'hipoglucèmia.

- Els inductors enzimàtics (rifampicina, barbitúrics, fenitoïna, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) poden fer que es redueixi l'exposició a CANA i per tant reduir la seva eficàcia.

- La combinació de CANA amb digoxina va produir un augment en l'AUC i en la Cmax de la digoxina, probablement a causa de la inhibició de la P-gp. S'han de vigilar adequadament els pacients que prenguin digoxina o altres glucòsids cardíacs.
- L'administració intravascular d'agents de contrast iodats pot causar insuficiència renal, causant acumulació de MET i risc d'acidosis làctica.
- S'ha d'informar el pacient i realitzar controls més freqüents de la glucèmia quan MET es combina amb glucocorticoides, agonistes beta-2 i diürètics. Especialment els diürètics de la nansa poden augmentar el risc d'acidosis làctica.

Utilització en grups especials^{5,6,7}

Pacients d'edat avançada: la combinació CANA/MET s'ha d'utilitzar amb precaució en aquest grup de pacients a causa d'una major probabilitat que presentin disminució de la funció renal. És necessari vigilar periòdicament la funció renal per prevenir l'acidosis làctica associada a MET (que s'elimina en part pel ronyó). S'ha de tenir en compte també el possible risc de depleció del volum associat al tractament amb CANA.

Pacients pediàtrics: no s'ha estudiat el seu ús en població pediàtrica (<18 anys).

Insuficiència renal: en pacients amb una TFGe de 60 a 90 ml/min/1,73 m² o un aclariment de la creatinina (CrCl) de 60 a 90 ml/min, no és necessari un ajust de dosi. CANA/MET no s'ha d'utilitzar en pacients amb IR moderada o greu (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min).

Insuficiència hepàtica: la combinació CANA/MET està contraindicada en insuficiència hepàtica a causa del risc d'acidosis làctica en aquests pacients amb l'ús de MET.

Embaràs: no es recomana el seu ús durant l'embaràs.

Lactància: no es recomana el seu ús durant el període de lactància.

Pla de gestió de riscos⁸

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats l'EMA sol·licita establir un pla de riscos.

En el cas de la combinació a dosis fixes CANA/MET, el pla gestió de riscos inclou 7 riscos importants identificats (acidosis làctica, candidiasi vulvovaginal, balanitis o balanopostitis, infeccions del tracte urinari, hipoglucèmia en combinació amb insulina o secretagogs, depleció de volum, fractures òssies) i 5 riscos importants potencials (insuficiència o dany renal, conseqüències clíniques de l'increment de l'hematòcrit, fotosensibilitat, hipoglucèmia en absència d'insulina o secretagogs, ús fora d'indicació per a la pèrdua de pes). S'estableix que existeix falta d'informació o dades limitades pel que fa a la seguretat cardiovascular a llarg termini, aparició de tumors de bufeta a llarg termini, ús en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva (classe IV de la NYHA). En cada un d'aquests casos es recomana dur a terme activitats de farmacovigilància rutinària.

Costos

Cost incremental

A la taula 5 es presenten els costos del tractament amb l'associació CANA/MET a dosis fixes (utilitzant

la dosi d'inici recomanada de CANA: 100 mg/dia) davant dels diferents fàrmacs considerats de primera línia per a cada una de les indicacions considerades.

Taula 5. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2015.

	CANA/MET	Components per separat	Pacients no controlats amb MET	Triple teràpia (amb insulina o amb sulfonilurea)		
		MET + CANA	MET + SU	MET + PIO	MET + IDDP4	MET + GLP1
Presentació	Vokanamet® 50/850 mg i 50/1000 mg [∞] ; Vokanamet® 150/850 mg i 150/1000 mg [∞]	Invokana® 100 mg Invokana® 300 mg [†] MET 850 mg EFG‡ MET 1000 mg EFG‡	Glimepirida 1 mg EFG§ Glimepirida 2 mg EFG§ Glimepirida 4 mg EFG§ Metformina 850 mg EFG‡ Metformina 1000 mg EFG‡	Competact® 15/850 ^{§§}	Janumet® 50/1000 ^{§§} Eucreas® 50/850 y 50/1000 [¥] Komboglyze® 2,5/850 i 2,5/1000 ^{§§}	Byetta® 5 mcg [¥] Byetta® 10 mcg [¥] Victoza® 6 mg/ml ^{¥¥} Metformina 850 mg EFG‡ Metformina 1000 mg EFG‡
Preu envàs (PVP)*	60,88 89,92	55,26 84,30 1,94 2,69	7,38 10,19 20,38 1,94 2,69	59,88	61,19 65,57 65,57	112,40 133,47 138,16 1,94 2,69
Preu unitari	1,02 1,49	1,84 2,81 0,04 0,05	0,06 0,08 0,17 0,04 0,05	1,07	1,09 1,09 1,09	1,87 2,22 4,60 0,04 0,05
Posologia	1 comp/12 h	CANA: 100 mg o 300 mg c/24 MET: 850-1000 mg c/12 h	Glime: 1-4 mg/24 h MET: 850-1000 mg c/12 h	1 comp c/12 h	1 comp c/12 h	Exenatida: 1 adm c/12 h Liragl: 0,6 mg-1,2 mg/dia MET: 850-1000 mg c/12 h
Cost dia	2,04	1,92-1,94	0,14-0,28	2,14	2,18	3,82-4,71
Cost tractament anual	744,6 1.091,35	700,8-708,1	50,72-101,47	781,10	795,70	1,395,76-1,720,37
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència**		+40,15€ (+43,8 a +36,5)	+668,50€ (+693,88 a +643,13)	-36,50€	-51,10€	-813,46€ (-651,16 a -975,77)

Abreviatures: adm: administració; CANA: canagliflozina; CANA/MET: canagliflozina/metformina, combinació a dosis fixes; comp: comprimit; glime: glimepirida; IDPP4: inhibidor dipeptidil peptidasa 4; liragl: liraglutida; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea.

* PVP IVA, consultat al catàleg d'especialitats farmacèutiques del Catsalut Maig 2015.

∞: 60 comprimits; †: 30 comprimits; ‡: 50 comprimits; §: 120 comprimits; §§: 56 comprimits; ¥: 60 dosis; ¥¥: 2 plomes precarregades (15 dosi/ploma aproximadament).

** Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior per al comparador; signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior per al comparador.

El cost incremental anual calculat amb la dosi de 300 mg de CANA és de +40,15€, +1015,25€, +310,25€, +295,65€ davant dels seus components administrats simultàniament però en comprimits separats, la combinació MET+ glimepirida i la de les combinacions de MET + pioglitazona i MET + IDDP-4. El cost comparat amb la combinació MET + anàlegs del GLP-1 (que constitueixen alternatives de tractament en triple teràpia) és de -466,71€.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'ha identificat el dictamen de l'Scottish Medicines Consortium (SMC) per a l'associació a dosis fixes CANA/MET. En aquest informe únicament recomanen l'ús de la

combinació de manera restringida a aquells pacients en qui la utilització de la combinació sigui una opció terapèutica adequada.¹⁸

Conclusions de l'anàlisi comparativa

CANA/MET és una combinació a dosis fixes que conté entre els seus components un inhibidor del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2), canagliflozina. Es disposa de l'informe d'avaluació de **canagliflozina**, que ha estat realitzat en el marc del programa d'harmonització terapèutica de medicaments en l'àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHFAPC) i en el qual aquest fàrmac ha rebut la qualificació d'«existeixen alternatives terapèutiques més adequades».

No s'ha realitzat cap estudi d'eficàcia i seguretat amb la combinació a dosis fixes CANA/MET. Les evidències disponibles sobre l'associació procedeixen d'assajos que s'han dut a terme amb els dos principis actius administrats com comprimits separats, i que no aporten nova informació sobre l'eficàcia ja coneguda de canagliflozina. En termes d'eficàcia en la reducció de l'HbA1c, CANA+MET ha demostrat ser similar a glibemipirida+MET i superior a sitagliptina+MET+SU (dosi de CANA 300 mg), encara que les diferències entre tractaments van ser modestes des del punt de vista clínic.

En alguns casos els pacients amb patologia cardiovascular i insuficiència renal van ser exclosos dels estudis. Això limita la interpretació dels resultats a la pràctica clínica habitual, ja que tant la patologia renal com la cardiovascular són freqüents en el pacient diabètic.

L'associació presenta l'avantatge potencial per als pacients d'administrar menys comprimits a cada presa, encara que no es disposa d'evidències que recolzin una millora del compliment per aquest motiu.

El cost de la combinació avaluada és superior al dels seus components administrats simultàniament però en comprimits separats i al de MET+glibemipirida (tractament d'elecció en doble teràpia). El cost de l'associació és inferior al de les combinacions de MET+pioglitazona, MET+IDDP-4 i MET+anàlegs del GLP-1 (que constitueixen alternatives de tractament en triple teràpia).

Tenint en compte la informació anterior, l'associació a dosis fixes CANA/MET rep la qualificació corresponent a la categoria C: «Existeixen alternatives terapèutiques més adequades».

Conclusió i dictamen

Donats els resultats d'eficàcia disponibles i la incertesa associada al seu perfil de seguretat a llarg termini, l'associació de CANA/MET a dosis fixes és una opció més per al tractament individualitzat de la DM2 en pacients amb un CICr > 60 ml/min, però no aporta avantatges comparada amb les alternatives terapèutiques ja disponibles i amb major experiència d'ús.

DICTAMEN

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

INFORME CANAGLIFLOZINA / METFORMINA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/ exclusió)	Pauta de tractament	Variabls de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte/valors p/ intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p>Cefalu W T et al. Lancet 2013; 382: 941-50. (DIA 3009/ CANTATA-SU)</p> <p>Ref. 12</p> <p>Finançat per Janssen Research and Development</p>	<p>Assaig clínic de no inferioritat fase III, aleatoritzat, multicèntric, cegament doble.</p> <p>Durada: 52 setmanes (+52 setmanes d'extensió).</p> <p>Objectiu: comparar l'eficàcia i seguretat de CANA+MET vs. GLIM+MET.</p> <p>Marge de no inferioritat preestablert: límit superior de l'interval de confiança per a la diferència en el canvi de % HbA1c a les 52 setmanes: 0,3%.</p> <p>Si s'assolia la no inferioritat, també es va avaluar superioritat de CANA vs. GLIM.</p>	<p>Criteris d'inclusió Pacients d'edat entre 18 i 80 anys, amb DM tipus 2 i HbA1c de 7,0%-9,5% que estiguessin en tractament amb dosi estable de MET (≥ 2000 o 1500 mg/dia) durant almenys 10 setmanes.</p> <p>Criteris d'exclusió Història de més d'un episodi d'hipoglucèmia greu (en 6 mesos); mesures repetides de FPG de 15 mmol/l; taxa de filtració glomerular estimada de menys de 55 ml/min/1,73 m² (o ClCr < 60 ml/min) o concentracions sèriques de creatinina de 124 µmol/l o majors per a homes i 115 µmol/l per a dones; o pacients en tractament amb una tiazolidinediona en les 16 setmanes prèvies al cribratge.</p>	<p>CANA 100 mg+MET n = 483</p> <p>CANA 300 mg+MET n = 485</p> <p>GLIM+MET n = 482</p> <p>La dosi inicial de GLIM d'1 mg es podia incrementar fins a 6 mg i 8 mg (en funció del la dosi màxima aprovada a cada país) després de 2 o més setmanes en la dosi actual si el pacient complia els criteris.</p>	<p>Variable principal Canvi mig en % HbA1c (setmana 52) respecte a la basal. Diferència entre grups en el canvi en % HbA1c (setmana 52).</p> <p>Variabls secundàries Canvi en el pes a les 52 setmanes, respecte al basal. Diferència entre grups % pacients amb episodis d'hipoglucèmies documentats % de pacients que assoleixen valors d'HbA1c inferiors a 7% o 6,5%</p> <p>Canvis en FPG</p> <p>Pressió arterial sistòlica</p> <p>Canvis en lípids plasmàtics</p> <p>Seguretat % d'EA % relacionats amb tractament Abandonaments per EA EA greus</p>	<p>CANA 100+MET: -0,82 (0,04) CANA 300+MET: -0,93 (0,04) GLIM+MET: -0,81 (0,04) p < 0,0001</p> <p>CANA 100+MET vs. GLIM+MET: -0,01 (-0,11 a 0,09) CANA 300+MET vs. GLIM+MET: -0,12 (-0,22 a -0,02)</p> <p>CANA 100+MET: -3,07 kg CANA 300+MET: -4,00 kg GLIM + MET: +0,70 kg p < 0,0001</p> <p>CANA 100+MET vs. GLIM+MET: -4,4 kg (-4,8 a -3,9); p < 0,0001 CANA 300+MET vs. GLIM+MET: -4,7 kg (-5,2 a -4,3); p < 0,0001</p> <p>CANA 100+MET: 6% CANA 300+MET: 5% GLIM+MET: 34% p < 0,0001</p> <p>< 7%: CANA 100+MET: 54% CANA 300+MET: 60% GLIM+MET: 56%</p> <p>< 6,5%: CANA 100+MET: 26% CANA 300+MET: 31% GLIM+MET: 31%</p> <p>CANA 100+MET: -1,35 mmol/l CANA 300+MET: -1,52 mmol/l GLIM+MET: -1,02 mmol/l</p> <p>CANA 100+MET vs. GLIM+MET: -0,33mmol/l (-0,6 a -0,1) CANA 300+MET vs. GLIM+MET: -0,51 mmol/l (-0,7 a -0,3)</p> <p>CANA 100+MET: -3,3 mmHg CANA 300+MET: -4,6 mmHg GLIM+MET: 0,2 mmHg</p> <p>CANA 100+MET vs. GLIM+MET: -3,5 mmHg (-4,9 a -2,1) CANA 300+MET vs. GLIM+MET: -4,8 mmHg (-6,2 a -3,4)</p> <p>Colesterol LDL: CANA 100+MET: 0,12 mmol/l (0,04) CANA 300+MET: 0,25 mmol/l (0,04) GLIM+MET: 0,05 mmol/l (0,04)</p> <p>CANA 100+MET: 64% CANA 300+MET: 69% GLIM+MET: 69%</p> <p>CANA 100+MET: 24% CANA 300+MET: 30% GLIM+MET: 23%</p> <p>CANA 100+MET: 5% CANA 300+MET: 7% GLIM+MET: 6%</p> <p>CANA 100+MET: 5% CANA 300+MET: 5% GLIM+MET: 8%</p>	<p>Comparador: adequat</p> <p>En l'anàlisi d'eficàcia es van incloure els pacients de qui es va obtenir almenys una dada en alguna variable d'eficàcia.</p> <p>Anàlisi per ITTm</p> <p>En l'anàlisi de seguretat es van incloure els pacients que van rebre almenys una dosi.</p> <p>Vegeu taula de seguretat comparada.</p>	<p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1</p>

CANA: canagliflozina; EA: efectes adversos; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL: low density lipoprotein; MET: metformina; GLIM: glimepirida; PBO: placebo.

(#)Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

INFORME CANAGLIFLOZINA / METFORMINA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/ exclusió)	Pauta de tractament	Variabls de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte/valors p/ intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
Scherthaner et al. Diabetes Care 36:2508-2515, 2013. (DIA 3015/ CANTATA-D2) Ref. 14 Finançat per Janssen Research and Development	Assaig clínic de no inferioritat fase III, aleatoritzat, multicèntric, cegament doble. Durada: 52 setmanes. Objectiu: comparar l'eficàcia i seguretat de CANA 300 mg vs. SIT 100 mg en pacients amb tractament estable amb la combinació MET+SU. Marge de no inferioritat preestablert: límit superior de l'interval de confiança per a la diferència en el canvi de % HbA1c a les 52 setmanes: 0,3%. Si s'assolia la no inferioritat, també es va avaluar la superioritat de CANA vs. SIT.	Criteris d'inclusió Pacients, homes i dones, de 18 anys d'edat o grans, amb diabetis mellitus tipus 2 en tractament estable amb MET+SU o un altre agent hipoglucemiant. Criteris d'exclusió Mesures de FPG o fasting self-monitored blood glucose repetides $\geq 16,7$ mmol/l durant la fase pretractament; diagnòstic de diabetis mellitus tipus 1; malaltia cardiovascular o hipertensió no controlada; tractament amb agonistes del PPAR, amb insulina o un altre inhibidor de l'SGLT2; tractament amb altres agents hipoglucèmics (diferents de MET i SU) en les 12 setmanes prèvies al cribratge; taxa de filtració glomerular estimada (eGFR) < 55 ml/min/1,73 m ² o una creatinina sèrica de ≥ 124 μ mol/l en homes i ≥ 115 μ mol/l en dones.	CANA 300 mg+MET+SU; n = 378 SIT 100 mg+MET+SU; n = 377 Després del període de cegament simple de 2 setmanes de durada en què els pacients van rebre placebo, aquests van ser aleatoritzats per rebre CANA 300 mg o SIT 100 mg (1:1).	Variable principal Canvi mig en % HbA1c (setmana 52) respecte a la basal. Diferència entre grups en el canvi en % HbA1c (setmana 52). Variabls secundàries* Canvis en FPG Canvis en la pressió arterial sistòlica Canvi en el pes corporal (%) a les 52 setmanes Canvis LDL colesterol Seguretat % de pacients amb almenys un episodi d'hipoglucèmia % d'EA % relacionats amb tractament Abandonaments per EA EA greus	CANA 300+MET+SU: -1,03% SIT+MET+SU: -0,66% CANA 300 vs. SIT: -0,37% (IC95% -0,50 a -0,25); p < 0,001 CANA 300+MET+SU: -1,7 mmol/l SIT 100+MET+SU: -0,3 mmol/l CANA vs. SIT: -1,3 mmol/l; p < 0,0001 CANA 300+MET+SU: -5,1 mmHg SIT 100+MET+SU: +0,9 mmHg CANA vs. SIT: -5,9 mmHg; (IC95% -7,6 a -4,2); p < 0,001 CANA 300+MET+SU: -2,5% (-2,3 kg) SIT+MET+SU: 0,3% (0,1 kg) CANA 300 vs. SIT: -2,8% (-2,4 kg); p < 0,0001 CANA 300+MET+SU: +11,7% SIT 100+MET+SU: +5,2% CANA vs. SIT: +6,4% (IC 95% 1,7 a 11,2) CANA 300+MET+SU: 43,2% SIT 100+MET+SU: 40,7% CANA 300+MET+SU: 76,7% SIT 100+MET+SU: 77,5% CANA 300+MET+SU: 34% SIT 100+MET+SU: 27,8% CANA 300+MET+SU: 5,3% SIT 100+MET+SU: 2,9% CANA 300+MET+SU: 6,4% SIT 100+MET+SU: 5,6%	Comparador: adequat En l'anàlisi d'eficàcia es van incloure els pacients de qui es va obtenir almenys una dada en alguna variable d'eficàcia. Anàlisi per ITTm En l'anàlisi de seguretat es van incloure els pacients que van rebre almenys una dosi. Vegeu taula de seguretat comparada.	Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1

CANA: canagliflozina; EA: efectes adversos; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL: low density lipoprotein; MET: metformina; GLIM: glibemipirida; PBO: placebo; SIT: sitagliptina; SU: sulfonilurea.

*Altres mesures secundàries d'eficàcia inclouen: % de pacients que van assolir HbA1c $< 7\%$ i $< 6,5\%$, canvis en la pressió arterial diastòlica i altres lípids plasmàtics.

(#)Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3 .

Annex II. Taula de seguretat

		VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA		
		CANAGLIFLOZINA	GLIMEPIRIDA	SITAGLIPTINA
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	Cefalu et al. CANA 100 mg: 64% CANA 300 mg: 69% Scherthamer et al. CANA 300 mg: 76,7%	69%	77,5%
	EA greus	Cefalu et al. CANA 100 mg: 5% CANA 300 mg: 5% Scherthamer et al. CANA 300 mg: 6,4%	8%	5,6%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	Cefalu et al. CANA 100 mg: 5% CANA 300 mg: 7% Scherthamer et al. CANA 300 mg: 5,3%	6%	2,9%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (Sí/No)	No	No	No
	Ancians (Sí/No)	S'han de tenir en compte la funció renal (l'eficàcia de CANA en depèn), el risc de depleció del volum i el possible tractament concomitant amb diürètics en aquest grup de pacients. En pacients ≥ 75 anys d'edat, s'ha notificat una major incidència de reaccions adverses relacionades amb la depleció de volum i descensos més acusats de la TFGe.	---	No es necessita un ajust de dosi en funció de l'edat. Les dades de seguretat disponibles en pacients d'edat ≥ 75 anys són limitades i s'ha d'actuar amb precaució.
	Embaràs (Sí/No)	No	No	No
	Lactància (Sí/No)	No	No	No
	Comorbiditat: Insuficiència hepàtica (IH) Insuficiència renal (IR) d'altres	IH: No s'ha d'ajustar la dosi en IH lleu o moderada. No es recomana el seu ús en IH greu. IR: No s'ha d'utilitzar en pacients amb malaltia renal terminal ni en dialitzats. No s'ha d'iniciar en pacients amb un CrCl < 60 ml/min. En pacients que tolerin bé i amb CrCl constantment per sota de 60 ml/min, la dosi ha d'ajustar-se o mantenir-se en 100 mg dia. El tractament s'ha d'interrompre quan el CrCl es mantingui constantment per sota de 45 ml/min. En pacients amb un CrCl de 60 a < 90 ml/min no és necessari un ajust de dosi.	IR i IH: En casos de trastorns greus de les funcions renal o hepàtica es requereix el canvi a insulina.	IH: en IH lleu o moderada no es requereix ajust de dosi. En IH greu no es disposa de dades. IR: en IR lleu (CrCl ≥ 50 ml/min) no es requereix ajust de dosi. En IR moderada (CrCl ≥ 30 a < 50 ml/min), la dosi recomanada són 50 mg/dia. IR greu (CrCl < 30 ml/min) o malaltia renal terminal, que requereix hemodialisi o diàlisi peritoneal, la dosi recomanada són 25 mg/dia.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	- Diürètics: pot potenciar el seu efecte i augmentar el risc de deshidratació i hipotensió. - Insulina i sulfonilurees: augmenten el risc d'hipoglucèmia. Pot ser necessari disminuir la dosi d'insulina o secretagog. - Colestiramina: pot reduir potencialment l'exposició a CANA, a causa de possibles interferències en la seva absorció. - S'han de vigilar adequadament els pacients que prenguin digoxina o altres glucòsids cardíacs.	Pot aparèixer hipoglucèmia amb l'administració concomitant de: fenilbutazona, anti-diabètics orals i insulina, salicilats, esteroides anabolitzants i hormones sexuals masculines, cloramfenicol, determinades sulfonamides d'acció prolongada, tetracíclics, antibiòtics quinolònics i claritromicina, anticoagulants cumarínics, fenfluramina, disopiràmida, iECA, fluoxetina, iMAO, al-lópurinol, probenecid, sulfínpirazona, simpaticolítics, ciclofosfamida, miconazole, fluconazole. Pot aparèixer hiperglucèmia amb l'administració concomitant de: estrògens i progestàgens, diürètics tiazídics, tiromimètics, glucocorticoides, simpaticomimètics, àcid nicotínic, laxants, fenitoïna, acetazolamida.	Les dades clíniques suggereixen que el risc d'interaccions clínicament significatives per la coadministració de sitagliptina amb altres medicaments és baix. Quan s'administra amb digoxina, sitagliptina té un petit efecte sobre les concentracions plasmàtiques de la mateixa. Encara que no es recomana ajustar la dosi de digoxina, els pacients que presentin risc de toxicitat per digoxina s'hauran de vigilar quan sitagliptina i digoxina s'administrin concomitantment.
EFFECTE DE CLASSE	Sí/No	Pel seu mecanisme d'acció descendeix la pressió arterial sistòlica, produeix pèrdua calòrica i, per tant, pèrdua de pes.	Hipoglucèmia	
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits	No descrits	No descrits
PLA DE RISC		Sí	No descrit	Sí

Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013 [citad juny 2015]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/pauta_diabetis_01.pdf
2. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE guidelines CG87. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2009 [citad juny 2015]. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG87>
3. Management of diabetes: guideline nº 116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [citad juny 2015]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
4. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. (2a ed). Barcelona: Institut Català de la Salut (ICS), 2013 [citad juny 2015]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/docs/GuiaDiabetis2015.pdf>
5. Ficha Técnica de Vokanamet®. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad juny 2015]. Disponible a: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140423128355/anx_128355_es.pdf
6. Ficha Técnica de Invokana® (canagliflozina). Laboratorios Janssen-Cilag International NV. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad juny 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
7. Ficha Técnica de Dianben®. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [citad juny 2015]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55211/FT_55211.pdf
8. European Public Assessment Report Vokanamet®. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2014 [citad juny 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002656/WC500166672.pdf
9. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. 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*. 2013;382(9896):941-50.
10. Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56(12):2582-92.
11. Scherthner G, Gross GL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2508-15.
12. Wilding J, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1267-82.
13. Forst T, Guthrie F, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):467-77.
14. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the canagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):217-223.e11.
15. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(5):463-73.
16. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and Safety of Canagliflozin Treatment in Older Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995)*. 2013;41(2):72-84.
17. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 12 de junio de 2015 [consultat juny 2015]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm
18. Canagliflozin plus metformin 50mg/850mg and 50mg/1000mg immediate-release tablets (Vokanamet®). SMC No. (1019/14). Janssen-Cilag Ltd. Scottish Medicines Consortium; December 2014 [citad juny 2015]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/canagliflozin_plus_metformin_Vokanamet_Abbreviated_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

Canagliflozina/metformina. Tractament d'adults de ≥ 18 anys d'edat amb diabetis mellitus tipus 2 com a complement de la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en pacients que no aconseguen un control suficient amb les dosis màximes tolerades de metformina en monoteràpia, en pacients que malgrat rebre les dosis màximes tolerades de metformina juntament amb altres medicaments hipoglucèmics incloent la insulina, no aconseguen un control glucèmic adequat i en pacients ja tractats amb la combinació de canagliflozina i metformina en combinats diferents.

Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

© 2015, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, novembre 2015. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

